

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ceftriakson Qilu 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ceftriakson Qilu 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g: Ena viala vsebuje natrijev ceftriaksonat v količini, ki ustreza 1 g ceftriaksona.

2 g: Ena viala vsebuje natrijev ceftriaksonat v količini, ki ustreza 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 rumenkast, kristaliničen prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ceftriakson Qilu je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z donošenimi novorojenčki (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 Qilu lahko uporabljamo:

- za zdravljenje akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni pri odraslih,
- za zdravljenje diseminirane oblike lymške borelioze (zgodnje (II. stopnja) in pozne (III. stopnja)) pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki, starimi od 15 dni,
- za predoperativno profilakso okužb mesta kirurškega posega,
- za obravnavo nevtropeničnih bolnikov s povišano 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 Qilu 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, starejši od 12 let ( $\geq 50$ kg)

Odmerjanje 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 s povišano 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 pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let ( $\geq 50$  kg), za katere so potrebne posebne sheme odmerjanja:

#### Akutno vnetje srednjega ušesa

Uporabi se lahko enkratni intramuskularni odmerek ceftriaksona 1-2 g.

Omejeni podatki kažejo, da je pri hudo bolnih bolnikih ali pri neuspeli predhodni terapiji lahko ceftriakson učinkovit, kadar se ga daje 3 dni v obliki intramuskularnega odmerka 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.

#### 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 do 14 dni. Priporočeni odmerki pri sifilisu, vključno z nevrosifilisom, temeljijo na omejenih podatkih. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

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

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

### Pediatrična populacija

#### *Novorojenčki, dojenčki in otroci, stari od 15 dni do 12 let ( $< 50$ kg)*

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

<b>Odmerjanje ceftriaksona*</b>	<b>Pogostnost zdravljenja**</b>	<b>Indikacije</b>
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
		obravnavo nevtropeničnih bolnikov s povišano 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 pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih, starih 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 lahko ceftriakson učinkovit, 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 enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.

**Sifilis**

Splošno priporočeni odmerki so od 75-100 mg/kg (največ 4 g) enkrat na dan za 10 do 14 dni.

Priporočeni odmerki pri sifilisu, vključno z nevrosifilisom, temeljijo na zelo omejenih podatkih.

Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

**Diseminirana lymfska borelioza (zgodnja [II. stopnja] in pozna [III. stopnja])**

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

**Novorojenčki, stari od 0 do 14 dni**

Zdravilo Ceftriakson Qilu je kontraindicirano pri nedonošenih novorojenčkih do postmenstrualne starosti 41 tednov (gestacijska starost + kronološka starost).

<b>Odmerjanje ceftriaksona*</b>	<b>Pogostnost zdravljenja</b>	<b>Indikacije</b>
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
		obravnavo nevtropeničnih bolnikov s povišano 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 pri novorojenčkih, starih od 0 do 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 je priporočeni odmerek 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 že afebrilen ali ko so doseženi vidni znaki eradikacije bakterij.

### Starejši bolniki

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

### Bolniki z okvaro jeter

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

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

### Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni treba zmanjšati odmerka ceftriaksona, če delovanje jeter ni okvarjeno. Le v primerih predterminalne 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 okvaro jeter in ledvic

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

### Način uporabe

#### Intramuskularna uporaba

Zdravilo Ceftriakson Qilu se lahko daje v obliki globoke intramuskularne injekcije. Intramuskularne injekcije je potrebno injicirati v glavnino razmeroma velike mišice; na eno mesto se ne sme injicirati več kot 1 g zdravila.

Ker se kot vehikel uporablja lidokain, se nastale raztopine nikoli ne sme dati intravensko (glejte poglavje 4.3). Upoštevajte informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lidokain.

### Intravenska uporaba

Zdravilo Ceftriakson Qilu se lahko daje v obliki intravenske infuzije, ki traja vsaj 30 minut (priporočen način uporabe) ali v obliki 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 novorojenčkih je treba intravenske odmerke dati v času 60 minut, da se zmanjša možno tveganje za nastanek bilirubinske encefalopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Intramuskularne injekcije pridejo v poštev le, če intravensko dajanje ni možno ali pa je manj primerno za bolnika. Odmerke, večje od 2 g, je treba dati intravensko.

Zdravilo Ceftriakson Qilu je kontraindicirano pri novorojenčkih ( $\leq 28$  dni), če jih je treba (ali se pričakuje, da jih bo treba) zdraviti z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno s stalnimi infuzijami, ki vsebujejo kalcij, kot je parenteralna prehrana, zaradi tveganja za obarjanje kalcijevega ceftriaksonata (glejte poglavje 4.3).

Vehiklov, 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 nastanejo oborine. Oborine kalcijevega ceftriaksonata se lahko pojavijo tudi, če se ceftriakson zmeša z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, v isti liniji za intravensko dajanje. Zato se ceftriaksona in raztopin, ki vsebujejo kalcij, ne sme mešati ali dajati sočasno (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 6.2).

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

Po rekonstituciji je raztopina blede rumene do rumene barve, odvisno od časa shranjevanja, koncentracije in uporabljenega vehikla, vendar to ne vpliva na učinkovitost učinkovine. Uporabite samo bistro raztopino, ki ne vsebuje delcev.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na ceftriakson ali kateri drugi cefalosporin.

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

Zdravilo Ceftriakson Qilu je kontraindicirano pri:

Nedonošenih novorojenčkih do postmenstrualne starosti 41 tednov (gestacijska starost + kronološka starost).\*

Donošnih novorojenčkih (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 kalcijeve soli ceftriaksona (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.2).

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

Pred intramuskularnim injiciranjem ceftriaksona, ki je bil pripravljen v raztopini lidokaina, je treba izključiti možnost, da je uporaba lidokaina pri bolniku kontraindicirana (glejte poglavje 4.4). Glejte informacije v povzetku glavnih značilnosti 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 primeru 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 huda.

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).

### Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (JHR)

Pri nekaterih bolnikih s spirohetnimi okužbami se lahko po začetku zdravljenja s ceftriaksonom pojavi Jarish-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.

### Medsebojno delovanje z zdravili, ki vsebujejo kalcij

Pri nedonošenih in donošenih novorojenčkih, starih manj kot 1 mesec, so opisali primere smrtnih reakcij z oborinami kalcijeve soli ceftriaksona 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 novorojenčkih, zdravljenih s ceftriaksonom in raztopinami, ki vsebujejo kalcij, ali drugimi zdravili, ki vsebujejo kalcij. Študije *in vitro* so pokazale, da je pri novorojenčkih 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 z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, prav tako 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 so uporabijo različne linije za infundiranje na različnih mestih infundiranja, ali če se linije za infundiranje med infuzijama zamenjajo ali dobro sperejo 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 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 novorojenčkih, 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 novorojenčkih, 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 celotne krvne slike.

## Kolitis/prekomerna rast neobčutljivih mikroorganizmov

Pri uporabi skoraj vseh protimikrobnih učinkovin, vključno s ceftriaksonom, so poročali o kolitisu in o psevdo-membranskem kolitisu, povezanim z uporabo zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, 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 merilnikih 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

1 g viala: To zdravilo vsebuje 82,8 mg natrija na vialo, kar je enako 4,14 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

2 g viala: To zdravilo vsebuje 165,6 mg natrija na vialo, kar je enako 8,28 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## 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.

### Litiaza žolča

Pri sencah na ultrazvoku je treba pomisliti na možnost obarjanja kalcijevega ceftriaksonata. Sence, ki so jih zamenjali 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 prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom. Oborine kalcijevega ceftriaksonata so bile redko povezane s simptomi. V simptomatskih primerih se priporoča konzervativna nekirurška obravnava, zdravnik pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom na podlagi specifične ocene koristi in tveganj (glejte poglavje 4.8).

### Zastoj žolča

Pri bolnikih, zdravljenih s ceftriaksonom, so poročali o primerih pankreatitisa, vzrok katerega je bil verjetno zastoj žolča (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov so bili prisotni dejavniki tveganja za zastoj žolča in za nastanek žolčne usedline, npr. pomembno predhodno zdravljenje, huda bolezen in uporaba popolne parenteralne prehrane. Ni mogoče izključiti, da je lahko ceftriakson sprožitelj ali sodejavnik žolčnega obarjanja.

### Ledvična litiaza

Poročali so o primerih ledvične litiaze, ki je reverzibilna ob prekinitvi uporabe ceftriaksona (glejte poglavje 4.8). V simptomatskih primerih je treba opraviti ultrazvok. Pri bolnikih z anamnezo ledvične litiaze ali s hiperkalcemijo mora zdravnik pri odločitvi o uporabi upoštevati s oceno tveganja in koristi pri posamezniku.

### 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 sta Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina, se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane vsebine vial za intravensko dajanje, saj lahko nastajajo oborine. Oborine ceftriaksona s kalcijem se lahko pojavijo tudi, če se ceftriakson v isti liniji za intravensko dajanje zmeša 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, ki se daje skozi Y-kanal. Vendar pa se lahko pri bolnikih, razen pri novorojenčkih, ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, daje zaporedoma, če se linije za infundiranje med infuzijama sperejo s kompatibilno tekočino. Študije *in vitro* s plazmo odraslih bolnikov in plazmo novorojenčkov iz popkovnične krvi so pokazale, da je pri novorojenčkih tveganje za obarjanje ceftriaksona s kalcijem večje (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 in 6.2).

Sočasna uporaba s peroralnimi antikoagulantmi lahko poveča učinek nasproten vitaminu K in tveganje za krvavitve. 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 tega izsledka ni znana.

Ni poročil o medsebojnem delovanju med ceftriaksonom in peroralnimi zdravili, ki vsebujejo kalcij, ali o medsebojnem delovanju med intramuskularno danim ceftriaksonom 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. furosevida) 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 in razvoj pred porodom ali po njem (glejte 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 pojava preobčutljivosti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s ceftriaksonom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in korist zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale znakov neželenih učinkov 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 pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so za ceftriakson najpogosteje poročali, so eozinofilija, levkopenija, trombocitopenija, driska, izpuščaj in povišanje jetrnih encimov.

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

Neželeni učinki so bili razvrščeni po naslednjem dogovoru o navajanju pogostnosti:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost <sup>a</sup>
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba spolovil	psevdomembranski kolitis <sup>b</sup>	superinfekcija <sup>b</sup>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija, levkopenija, trombocitopenija	granulocitopenija, anemija, koagulopatija		hemolitična anemija <sup>b</sup> , agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost <sup>b</sup> , Jarisch-Herxheimerjeva reakcija <sup>b</sup>
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	encefalopatija	konvulzije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				vertoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem	
Bolezni prebavil	driska <sup>b</sup> , mehko blato	navzea, bruhanje		pankreatitis <sup>b</sup> , stomatitis, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povišani jetrni encimi			oborina v žolčniku <sup>b</sup> , kernikterus, hepatitis <sup>c</sup> , holestatski hepatitis <sup>b,c</sup>
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pruritus	urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> ,

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost <sup>a</sup>
				multiformni eritem, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>b</sup>
Bolezni sečil			hematurija, glikozurija	oligurija, obarjanje v ledvicah (reverzibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		flebitis, bolečina na mestu injiciranja, pireksija	edem, mrzlica	
Preiskave		povišanje kreatinina v krvi		lažno pozitiven Coombsov test <sup>b</sup> , lažno pozitiven test galaktozemije <sup>b</sup> , lažno pozitivne neencimske metode za določanje glukoze <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Glejte poglavje 4.4.

<sup>c</sup> Po prenehanju dajanja ceftriaksona običajno reverzibilno.

#### 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 kalcijeve soli ceftriaksona

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

Poročali so o primerih obarjanja v urinarnem traktu, zlasti pri otrocih, ki so bili zdravljeni z velikimi odmerki (npr.  $\geq 80$  mg/kg/dan ali s skupnimi odmerki nad 10 g) in pri katerih so bili prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. dehidracija ali nepokretnost). Ta neželeni učinek je lahko asimptomatski ali simptomatski in lahko povzroči zaporo sečevoda in postrenalno akutno ledvično odpoved, a je po prekinutvi uporabe ceftriaksona običajno reverzibilen (glejte poglavje 4.4).

Opazili so obarjanje kalcijeve soli ceftriaksona v žolčniku, predvsem pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, ki so bili višji od priporočenega standardnega odmerka. Pri otrocih so prospektivne študije

pokazale spremenljivo incidenco obarjanja pri intravenskem dajanju – v nekaterih študijah nad 30 %. Kaže, da je incidenca manjša pri počasnem infundiranju (od 20 do 30 minut). Ta učinek je običajno asimptomatski, vendar so nastanek oborin v redkih primerih spremljali klinični simptomi, kot so bolečine, navzea in bruhanje. V takšnih 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 domnevnem 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 (protistrupa) ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

Ceftriakson zavira sintezo bakterijske celične stene po vezavi na penicilin-vezujoče 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*), karbapenemaze in encimi AmpC, pri katerih lahko pri nekaterih aerobnih gramnegativnih vrstah bakterij pride do indukcije ali stabilne derepresije,
- zmanjšana afiniteta penicilin-vezujočih beljakovin za ceftriakson,
- neprepustnost zunanje membrane pri gramnegativnih organizmih,
- bakterijske iztočne 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*, različica 8.0, veljavna od 1. januarja 2018), so naslednje:

Patogen	Test redčenja (MIC, mg/L)	
	Občutljivi	Odporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (skupine A, B, C and G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 2
<i>Streptokokoki</i> skupine Viridans	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,125 <sup>c</sup>	> 0,125
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,06	> 0,06
Nespecifične vrste	≤ 1	> 2

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

b. Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na benzilpenicilin.

c. Neobčutljivi izolati so redki in še niso prijavljeni. Identifikacijo in rezultate testa protimikrobne občutljivosti na vsakem takem izolatu je treba potrditi in izolat poslati v referenčni laboratorij.

#### 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.

<b>Pogosto občutljive vrste</b>
<p><u>Grampozitivni aerobi</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)<sup>‡</sup>  Na koagulazo negativni stafilokoki (občutljiv za meticilin)<sup>‡</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)  <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Streptokokoki</i> skupine Viridans</p> <p><u>Gramnegativni aerobi</u></p> <p><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.  <i>Treponema pallidum</i></p>

## **Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja problem**

### Grampozitivni aerobi

*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

### Gramnegativni aerobi

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>%</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

### Anaerobi

*Bacteroides* spp.  
*Fusobacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Clostridium perfringens*

## **Naravno odporni organizmi**

### Grampozitivni aerobi

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

### Gramnegativni aerobi

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

### Anaerobi

*Clostridium 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  $\beta$ -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. Najvišja koncentracija v plazmi po enkratnem intramuskularnem odmerku 1 g je približno 81 mg/l in je dosežena v 2 do 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 ceftriaksona v odmerku 500 mg 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, pleuralni, prostatični in sinovijski tekočini je mogoče določiti koncentracije, 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 vnetih 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 v žolč. Razpolovni čas izločanja celokupnega ceftriaksona pri odraslih je približno 8 ur.

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Pri bolnikih z ledvično ali jetrno disfunkcijo je farmakokinetika ceftriaksona le minimalno spremenjena, pri čemer je razpolovni čas rahlo podaljšan (manj kot dvakrat), prav tako je 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 celokupnega 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 celokupnega očistka zdravila, s povečanjem volumna porazdelitve, ki je podobno povečanju celokupnega 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 je pri novorojenčkih podaljšan. 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 novorojenčkih ali odraslih.

Očistek v plazmi in volumen porazdelitve celokupnega ceftriaksona sta pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih večja kot pri odraslih.

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Tako kot velja pri drugih beta-laktamih, farmakokinetični-farmakodinamični indeks, ki kaže najboljšo korelacijo z učinkovitostjo *in vivo*, predstavlja 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 kalcijeve soli ceftriaksona povzročili nastanek konkrementov in oborin v žolčniku psov in opic, ki pa so se izkazale za reverzibilne. V študijah na živalih niso dokazali škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti. Študij kancerogenosti za ceftriakson niso izvedli.

## **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 in aminoglikozidi.

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 s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane viala 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 zdravilo ne sme dajati v isto brizgo ali v isto raztopino za infundiranje.

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

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti pripravljene raztopine: Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji sta dokazano 6 ur pri temperaturi do 25 °C in 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja izključuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C, za zagotovitev zaščite pred svetlobo vialo shranjujte v originalni ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml steklena viala z gumijastim zamaškom in modro aluminijsko zaporko, ki vsebuje sterilni, skoraj bel ali rumenkast kristaliničen prašek.

50 ml steklena viala z gumijastim zamaškom in rdečo aluminijsko zaporko, ki vsebuje sterilni, skoraj bel ali rumenkast kristaliničen prašek.

Pakiranje po 1, 10 ali 100 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

### *Priprava raztopine za injiciranje in infundiranje*

Zdravila Ceftriakson Qilu se v isti brizgi ne sme mešati z nobenim drugim zdravilom razen z 1,06 % raztopino lidokainijevega klorida (samo za intramuskularno injiciranje).

*Intramuskularno injiciranje:* 1 g zdravila Ceftriakson Qilu je treba raztopiti v 3,5 ml 1,06 % 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 enem mestu.

Raztopin, kjer je bil kot vehikel uporabljen lidokain, ne smete dajati intravensko.

*Intravensko injiciranje:* 1 g zdravila Ceftriakson Qilu je treba raztopiti v 10 ml vode za injekcije. Zdravilo je treba injicirati v trajanju do 5 minut, neposredno v veno ali v cevko infuzijskega sistema.

*Intravensko infundiranje:* 2 g zdravila Ceftriakson je treba raztopiti v 40 ml ene od naslednjih raztopin, ki ne vsebujejo kalcija: 5 % ali 10 % raztopina glukoze za injiciranje, raztopina natrijevega klorida za injiciranje, raztopina natrijevega klorida in glukoze za injiciranje (0,45 % natrijevega klorida in 2,5 % glukoze), 6 % dekstrana v 5 % raztopini glukoze za injiciranje, 6 - 10 % raztopina hidroksietil škroba za infundiranje. Infuzijo je treba dajati vsaj 30 minut. Infuzijsko linijo je treba sprati po vsakem dajanju.

Koncentracije za intravensko injiciranje: 100 mg/ml  
Koncentracije za intravensko infundiranje: 50 mg/ml  
(Za dodatne informacije glejte poglavje 4.2.)

Izpodrivni volumen 1 g zdravila Ceftriakson Qilu je 0,6 ml, ko je rekonstituiran v 10 ml vode za injekcije.

Izpodrivni volumen 1 g zdravila Ceftriakson Qilu je 0,68 ml, ko je rekonstituiran v 3,5 ml 1,06 % raztopine lidokainijevega klorida.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Po rekonstituciji je raztopina blede rumene do rumene barve, odvisno od časa shranjevanja, koncentracije in uporabljenega vehikla, vendar to ne vpliva na učinkovitost učinkovine. Uporabite samo bistro raztopino, ki ne vsebuje delcev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

QILU PHARMA SPAIN S.L.  
Paseo de la Castellana 40  
planta 8, 28046-Madrid  
Španija

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

H/23/02981/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 3. 3. 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 7. 2023