

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ceftriakson Lek 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ceftriakson Lek 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ceftriakson Lek 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala zdravila Ceftriakson Lek 1 g vsebuje 1 g ceftriaksona (v obliki dinatrijevega ceftriaksonata hidrata).

Ceftriakson Lek 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala zdravila Ceftriakson Lek 2 g vsebuje 2 g ceftriaksona (v obliki dinatrijevega ceftriaksonata hidrata).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Ceftriakson Lek 1 g vsebuje 3,6 mmol natrija (83 mg natrija).  
Ena viala zdravila Ceftriakson Lek 2 g vsebuje 7,2 mmol natrija (166 mg natrija).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bele do rumenkaste barve.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ceftriakson Lek prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je indicirano za zdravljenje spodaj navedenih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z donošenimi novorojenci (od rojstva naprej):

- bakterijski meningitis.
- zunajbolnišnična pljučnica.
- bolnišnična pljučnica.
- 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 Lek prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se lahko uporablja:  
JAZMP-IA/044,IB/048-4.9.2019

- 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 15 dni ali več.
- za predoperacijsko profilakso pred okužbami na 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 povezava z njimi sumi.

Zdravilo Ceftriakson Lek 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, občutljivosti, 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 navedene indikacije. V posebno hudih primerih je treba razmisliti o odmerkih v zgornjem delu priporočenega razpona.

### Odrasli in otroci, stari več kot 12 let ( $\geq 50$ kg)

Odmerek ceftriaksona*	Pogostnost zdravljenja**	Indikacije
1-2 g	enkrat na dan	zunajbolnišnična pljučnica
		akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni
		intraabdominalne okužbe
		zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
2 g	enkrat na dan	bolnišnična pljučnica
		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) je treba razmisliti, kadar so potrebni odmerki večji od 2 g na dan.

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

**Akutno vnetje srednjega ušesa**

Uporabi se lahko enkratni 1–2 g intramuskularni odmerek zdravila Ceftriakson Lek. Omejeni podatki kažejo, da je pri hudo bolnih bolnikih ali pri neuspeli predhodni terapiji zdravilo Ceftriakson Lek lahko učinkovito, kadar se ga daje 3 dni v obliki intramuskularnega odmerka 1–2 g na dan.

**Predoperacijska profilaksa pred okužbami na mesta kirurškega posega**  
2 g v obliki enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.

**Gonoreja**

500 mg v obliki enkratnega intramuskularnega odmerka.

**Sifilis**

Za nevrosifilis so na splošno priporočeni odmerki 500 mg–1 g enkrat na dan, ki se jih poveča na 2 g enkrat na dan v trajanju 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 (zgodnja [II. stopnje] in pozna [III. stopnje])**

2 g enkrat na dan 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)*

Za otroke 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 pljučnica
		bolnišnična pljučnica
50-100 mg/kg (največ 4 g)	enkrat na dan	zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
		okužbe kosti in sklepov
		obrnava nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe
80-100 mg/kg (max 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) je treba razmisliti, kadar 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 zdravila Ceftriakson Lek 50 mg/kg. Omejeni podatki kažejo, da je pri hudo bolnih otrocih ali pri neuspeli začetni terapiji zdravilo Ceftriakson Lek lahko učinkovito, kadar se ga daje 3 dni v obliki intramuskularnega odmerka 50 mg/kg na dan.

Predoperacijska profilaksa pred okužbami na mesta kirurškega posega 50–80 mg/kg v obliki enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.

**Sifilis**

Na splošno so priporočeni odmerki 75–100 mg/kg (največ 4 g) enkrat na dan 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 14–21 dni. Priporočeni časi zdravljenja se razlikujejo; upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

**Novorojenci 0–14 dni**

Zdravilo Ceftriakson Lek je kontraindicirano 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 pljučnica
		bolnišnična pljučnica
		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 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 zdravila Ceftriakson Lek 50 mg/kg.

Predoperacijska profilaksa pred okužbami na mestu 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 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. Ceftriaksona se ne da odstraniti s peritonealno dializo ali hemodializo. Priporoča se skrbno 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*

Zdravilo Ceftriakson Lek se lahko daje 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.

V primeru, da se kot vehikel uporabi lidokain, se ne sme nastale raztopine nikoli dajati intravensko (glejte poglavje 4.3). Upoštevajte informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lidokain.

##### *Intravenska uporaba*

Zdravilo Ceftriakson Lek 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 je 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 ( $\leq 28$  dni), ki 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 ceftriakson-kalcija (glejte poglavje 4.3).

Topil, 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. Oborina ceftriakson-kalcija se lahko pojavi tudi, če se ceftriakson premeša 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 predoperacijsko profilakso pred okužbami na 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 na ceftriakson, kateri koli drugi cefalosporin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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)\*.

Donošnih novorojencih (starih do 28 dni):

- s hiperbilirubinemijo, zlatenico ali pri tistih, ki so hipoalbuminemični ali acidozni, ker gre za stanja, pri katerih je verjetno, da pride do okvare vezave bilirubina\*.
- pri katerih je potrebno (ali se pričakuje, da bo potrebno) intravensko zdravljenje s kalcijem ali infuzijami, ki vsebujejo kalcij, zaradi tveganja obarjanja ceftriakson-kalcijeve soli (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.2).

\* Študije *in vitro* so pokazale, da lahko ceftriakson izpodrine bilirubin iz mest vezave na serumski albumin, 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 začeti z ustreznimi nujnimi ukrepi. 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).

#### Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (JHR)

Pri nekaterih bolnikih s spirohetskimi 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.

#### Medsebojno delovanje z zdravili, ki vsebujejo kalcij

Pri nedonošenih in donošenih novorojencih, starih manj kot 1 mesec, so bili opisani primeri smrtnih reakcij zaradi obarjanja kalcija-ceftriaksona v pljučih in ledvicah. Vsaj en od njih je 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 tveganje za obarjanje ceftriakson-kalcija v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami večje.

Pri bolnikih vseh starosti se ceftriakson ne sme mešati ali dajati sočasno z nobenimi intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo 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 za nastanek oborine 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 zdravila Ceftriakson Lek 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.

Zdravilo Ceftriakson Lek je kontraindicirano 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 z zdravilom Ceftriakson Lek (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Ceftriakson Lek 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 preiskave celotne krvne slike.

#### Kolitis/prekomerna rast neobčutljivih mikroorganizmov

Pri skoraj vseh protimikrobnih učinkovinah, vključno s ceftriaksonom, so poročali o kolitisu in psevdo-membranskem kolitisu v povezavi s protimikrobnimi učinkovinami, 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 zdravilo Ceftriakson Lek povzroči lažno pozitivne rezultate testa. Zdravilo Ceftriakson Lek 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 z zdravilom Ceftriakson Lek mora biti encimsko (glejte poglavje 4.8).

Prisotnost ceftriaksona lahko lažno zniža izmerjene vrednosti glukoze v krvi, ki so bile pridobljene z nekaterimi sistemi za spremljanje glukoze v krvi. Prosimo, da preberete navodila za uporabo za posamezen merilni sistem. Če je treba, se lahko uporabi druge testne metode.

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

#### Litiiza žolča

Pri sencah na ultrazvoku je treba pomisliti na možnost obarjanja ceftriakson-kalcija. Sence, ki jih je pomotoma mogoče zamenjati za žolčne kamne, so opazili na ultrazvoku žolčnika in pogosteje 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 ceftriakson-kalcija 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 z zdravilom Ceftriakson Lek, 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. Ni mogoče izključiti, da je lahko zdravilo Ceftriakson Lek 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 ledvično litiazo ali hiperkalciurijo v anamnezi mora zdravnik pri odločitvi o uporabi upoštevati oceno individualnega tveganja in koristi.

#### **Zdravilo Ceftriakson Lek vsebuje natrij**

##### *1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:*

To zdravilo vsebuje 83 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali, kar po smernicah SZO (WHO) ustreza 4,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo s hrano, ki znaša 2 g.

##### *2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:*

To zdravilo vsebuje 166 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali, kar po smernicah SZO (WHO) ustreza 8,3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo s hrano, ki znaša 2 g.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Topil, ki vsebujejo kalcij, kot so Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina, se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial z zdravilom Ceftriakson Lek ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane viala za intravensko dajanje, saj lahko nastajajo oborine. Obarjanje ceftriaksona in kalcija se lahko pojavi tudi, če se v isti liniji za intravensko dajanje ceftriakson 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. Pri drugih bolnikih, razen pri novorojencih, se lahko 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 novorojencev iz popkovnične krvi so pokazale, da je pri novorojencih tveganje za obarjanje ceftriaksona in kalcija večje (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 in 6.2).

Sočasna uporaba s peroralnimi antikoagulantmi lahko poveča učinek nasprotno vitaminu K in tveganje za pojav krvavitve. Med zdravljenjem s ceftriaksonom in po njem se priporoča pogosto merjenje INR (*International Normalised Ratio*) in ustrezno prilagajanje odmerjanja zdravila z nasprotnim učinkom vitaminu K (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 ceftriaksona in peroralnih zdravil, ki vsebujejo kalcij ali o medsebojnem delovanju intramuskularnega ceftriaksona in zdravil, ki vsebujejo kalcij (intravenskimi ali peroralnimi).

Pri bolnikih, zdravljenih s ceftriaksonom, je lahko Coombsov test lažno pozitiven. Ceftriakson lahko, tako kot vsi 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 in razvoj pred porodom ali po njem (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

Študije 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 med vožnjo ali upravljanjem strojev previdni.

#### 4.8 Neželeni učinki

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

Podatki za določanje pogostnosti neželenih učinkov ceftriaksona so izpeljani 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 ( $> 1/1.000$  do  $< 1/100$ ):

Redki ( $> 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost <sup>a</sup>
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba spolovil	psevdo-membranski 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
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		konvulzije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				vertigo
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem	
Bolezni prebavil	driska <sup>b</sup> , redko blato	navzea, bruhanje		pankreatitis <sup>b</sup> , stomatitis, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišani jetrni encimi			oborina v žolčniku <sup>b</sup> , kernikterus
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pruritus	urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> , multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

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		povišan kreatinin v krvi		lažno pozitiven Coombs-ov test <sup>b</sup> , lažno pozitiven test za galaktozemijo <sup>b</sup> , lažno pozitivno določanje glukoze z neencimskimi metodami <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.

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 ceftriakson-kalcijeve soli*

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 ceftriakson-kalcijeve soli. Veliko tveganje obarjanja pri novorojencih je posledica njihovega nizkega 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 ceftriaksona v sečilih, zlasti pri otrocih, ki so bili zdravljeni z velikimi odmerki (npr.  $\geq 80$  mg/kg/dan) ali skupnimi odmerki nad 10 gramov in pri katerih so bili prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. dehidracija ali nepokretnost). Ta dogodek je lahko asimptomatski ali simptomatski, povzroči lahko urinsko obstrukcijo in postrenalno akutno ledvično odpoved, vendar je običajno po prekinitvi uporabe ceftriaksona reverzibilen (glejte poglavje 4.4).

Predvsem pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z odmerki, višjimi od priporočenega običajnega odmerka, so opazili obarjanje ceftriakson-kalcijeve soli v žolčniku. Pri otrocih so prospektivne študije pokazale variabilno incidenco obarjanja pri intravenskemu dajanju – v nekaterih študijah nad 30 %. Kaže, da je incidenca nižja 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 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 ni. Zdravljenje prevelikega odmerka 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 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:

- hidrolize, ki jo povzročajo betalaktamaze, vključno z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*), karbapenemaze in encimi AmpC, pri katerih lahko pride do indukcije ali stabilne derepresije pri nekaterih aerobnih gramnegativnih vrstah bakterij.
- zmanjšane afinitete penicilin-vezavnih beljakovin za ceftriakson,
- neprepustnosti 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 občutljivost (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), 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 in G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup>	> 2
Streptokoki skupine Viridans	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12
Mejne vrednosti, ki niso odvisne od vrste	≤ 1 <sup>d</sup>	> 2

<sup>a</sup> Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na cefoksitin.

<sup>b</sup> Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na penicilin.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Mejne vrednosti veljajo za dnevne intravenske odmerke, ki znašajo 1 g x 1, in visoki odmerek, ki znaša vsaj 2 g x 1.

#### 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>  <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)<sup>£</sup>  na koagulazo negativni stafilokoki (občutljiv na meticilin)<sup>£</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)  <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  streptokoki skupine Viridans</p> <p><u>Gramnegativni aerobi</u>  <i>Borrelia burgdorferi</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Haemophilus parainfluenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Neisseria gonorrhoea</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Treponema pallidum</i></p>
<b>Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja težavo</b>

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*

**Inherentno 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*

<sup>£</sup> vsi na meticilin odporni stafilokoki so odporni na ceftriakson

<sup>+</sup> stopnja odpornosti > 50% v najmanj eni regiji

<sup>%</sup> 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. 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 ceftriaksona 500 mg in 1 g so bile povprečne najvišje ravni ceftriaksona v plazmi približno 120 in 200 mg/l. Po intravenskem infundiranju ceftriaksona 500 mg, 1 g in 2 g so bile ravni ceftriaksona v plazmi približno 80, 150 in 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 je mogoče najti koncentracije najbolj relevantnih patogenov, ki so veliko večje od minimalnih inhibitornih koncentracij. 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 načina uporabe.

#### Prehajanje v določena tkiva

Ceftriakson prehaja skozi možgansko ovojnico. Prehajanje je največje, kadar je možganska ovojnica vnetja. 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 možganske ovojnice. 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. Vezava je nasičena, delež vezave pa se z večanjem koncentracije manjša (do 85 % pri 300 mg/l koncentracije v plazmi).

#### 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 povečanje 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.

### 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 nižji 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

Farmakokinetične lastnosti ceftriaksona so nelinearne 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, 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 visoki odmerki ceftriakson-kalcijeve soli 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**

Izhajajoč iz literaturnih podatkov, ceftriakson ni kompatibilen z amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom, aminoglikozidi in labetalolom.

Raztopine, ki vsebujejo ceftriakson, se ne smejo mešati ali se dodajati k drugim snovem, z izjemo tistih, ki so navedene v poglavju 6.6. Določenih topil, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeva ali Hartmannova raztopina), se ne sme uporabljati za rekonstrukcijo vial ceftriaksona ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane viala za i.v. aplikacijo, ker se lahko pojavi oborina. Zdravila Ceftriakson Lek ne smemo mešati ali aplicirati sočasno z raztopinami, ki vsebujejo kalcij (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 4.8).

### **6.3 Rok uporabnosti**

Prašek: 3 leta  
Pripravljena raztopina: za takojšnjo uporabo.

Pripravljena raztopina:  
Pokazali so, da kemijska in fizikalna obstojnost znaša 24 ur pri temperaturi 2 - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika bi moral biti pripravljen izdelek uporabljen takoj. Če ni uporabljen takoj, je za čas shranjevanja in razmere pri shranjevanju pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa naj ne bi bil daljši od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Prašek:  
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja raztopine po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Ceftriakson Lek 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Brezbarvne 15 ml vial iz stekla skupine III, ki so zaprte z zamaškom iz halogenirane butilne gume, ki je pokrit z aluminijasto kapico in plastično "flip-off" zaporko.

Ceftriakson Lek 2 g prašek za raztopino za injiciranje  
Brezbarvne 30 ml vial iz stekla skupine III, ki so zaprte z zamaškom iz halogenirane butilne gume, ki je pokrit z aluminijasto kapico in plastično "flip-off" zaporko.

Ceftriakson Lek 2 g prašek za raztopino za infundiranje  
Brezbarvne 50 ml infuzijske vial iz stekla skupine II, ki so zaprte z zamaškom iz halogenirane butilne gume, ki je pokrit z aluminijasto kapico in plastično "flip-off" zaporko.

Pakiranja:

- individualno pakiranje: 1 viala
- bolnišnična pakiranja: 5x1,10x1 (sveženj), 10, 25, 50, 100 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila**

Ceftriakson se ne sme mešati v isti brizgi z drugimi zdravili, razen z 1 % raztopino lidokainijevega klorida (samo za intramuskularno injiciranje).

Pri pripravi zdravila Ceftriakson Lek za uporabo se ne sme uporabljati raztopin, ki vsebujejo kalcij, kot sta na primer Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina. Lahko pride do tvorbe delcev.

*Intramuskularno injiciranje:*

Zdravilo Ceftriakson Lek 1 g je treba raztopiti v 3,5 ml, zdravilo Ceftriakson Lek 2 g pa je treba raztopiti v 7,0 ml 10 mg/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.

*Intravensko injiciranje:*

Zdravilo Ceftriakson Lek 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 cevk za intravensko infuzijo.

*Intravensko infundiranje:*

Zdravilo Ceftriakson Lek 1 g prašek in Ceftriakson Lek 2 g prašek je treba raztopiti v 20 do 40 ml ene izmed naslednjih infuzijskih raztopin, ki ne vsebujejo kalcija:

9 mg/ml (0,9%) natrijev klorid, 4,5 mg/ml (0,45%) natrijev klorid in 25 mg/ml (2,5%) glukoza, 50 mg/ml (5%) ali 100 mg/ml (10%) glukoza, 60 mg/ml (6%) dekstran v 50 mg/ml (5%) glukozi, 60-100 mg/ml (6-10%) infuzije hidroksetil škroba.

Glejte tudi podatke, ki so vključeni v poglavju 6.2.

Infuzijo je treba dati v času, ki ni krajši od 30 minut.

Ko sta intramuskularna ali intravenska injekcija pripravljena za uporabo, se iz belega do rumenkasto oranžnega kristaliničnega praška dobi blede rumeno do rumenkastorjavo raztopino. Pripravljene raztopine je treba vizualno preveriti. Uporabiti se sme le bistre raztopine v katerih ni vidnih delcev. Pripravljeno zdravilo je le za enkratno uporabo.

Odstranjevanje:

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

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/09/00360/001-012

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

Datum prve odobritve: 08.12.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 30.07.2013

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

4. 9. 2019