

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Ena 1 g viala vsebuje 1 g ceftriaksona v obliki natrijevega ceftriaksonata.
Ceftriakson AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Ena 2 g viala vsebuje 2 g ceftriaksona v obliki natrijevega ceftriaksonata.

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
V eni viali z 1 g praška za raztopino za injiciranje/infundiranje je 82,8 mg (3,6 mmol) natrija.
Ceftriakson AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
V eni viali z 2 g praška za raztopino za injiciranje/infundiranje je 165,6 mg (7,2 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
pH and osmolarnost:

Zdravilo Ceftriakson AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Redčilo	pH	Osmolarnost (mOsmol/kg)
3,5 ml 1 % lidokaina	6,79	1027
10 ml vode za injekcije	6,83	385
10 ml vode za injekcije + 10 ml vode za injekcije	6,77	213

Zdravilo Ceftriakson AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Redčilo	pH	Osmolarnost (mOsmol/kg)
3,5 ml 1% lidokaina	6,79	1027
10 ml vode za injekcije	6,83	385
10 ml vode za injekcije + 10 ml vode za injekcije	6,77	213

Prašek je skoraj bel do rumenkast.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ceftriakson AptaPharma je indicirano za zdravljenje spodaj navedenih 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,
- gonoreje,
- sifilisa,
- bakterijski endokarditis.

Zdravilo Ceftriakson AptaPharma s 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 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 AptaPharma 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

Odmerk 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 (≥ 50 kg)

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

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

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

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

Akutno vnetje srednjega ušesa

Uporabi se lahko en intramuskularni odmerek zdravila Ceftriakson AptaPharma 1-2 g. Omejeni podatki kažejo, da je morda pri hudo bolnih bolnikih ali pri neuspeli predhodni terapiji zdravilo Ceftriakson AptaPharma učinkovito, 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 odmerka pred kirurškim posegom.

Gonoreja

500 mg v obliki enega 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 lymske 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 v starosti od 15 dni do 12 let (< 50 kg)

Za otroke s telesno maso 50 kg ali več je treba uporabiti običajen odmerek za odrasle in otroke.

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

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

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

Indikacije 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 en intramuskularni odmerek zdravila Ceftriakson AptaPharma 50 mg/kg. Omejeni podatki kažejo, da je morda pri hudi bolnih otrocih ali pri neuspehi začetni terapiji zdravilo Ceftriakson AptaPharma učinkovito, kadar se ga daje 3 dni v obliki intramuskularnega odmerka 50 mg/kg na dan.

Predoperativna profilaksa okužb mesta kirurškega posega

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

Sifilis

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 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 0-14 dni

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

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

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

Maksimalnega dnevnega odmerka 50 mg/kg ne smemo prekoračiti.

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

Akutno vnetje srednjega ušesa

Za začetno zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa se lahko uporabi en intramuskularni odmerek zdravila Ceftriakson AptaPharma 50 mg/kg.

Predoperativna profilaksa okužb mesta kirurškega posega

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

Sifilis

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

Trajanje zdravljenja

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

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 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

Intravenska uporaba

Zdravilo Ceftriakson AptaPharma se lahko daje v obliki intravenske infuzije, ki traja vsaj 30 minut (priporočen način uporabe) 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, starosti 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.

Ceftriakson je kontraindiciran pri novorojenčkih (≤ 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).

Redčil, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina) se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial s ceftriaksonom ali za nadaljnje razredčenje rekonstituirane viala 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.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

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

Če 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.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ceftriakson, kateri drugi cefalosporin ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na katero koli drugo vrsto betalaktamskih protimikrobnih učinkovim (penicilini, monobaktami in karbapenemi) v anamnezi.

Ceftriakson je kontraindiciran pri:

- nedonošenih novorojenčkah do postmenstruacijske starosti 41 tednov (gestacijska starost + kronološka starost)*
- donošenih novorojenčkah (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 okvare vezave bilirubina*
 - če jih je treba (ali se pričakuje, da jih bo treba) intravensko zdraviti 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.

Kontraindikacije na lidokain je treba pred intramuskularnim injiciranjem ceftriaksona izključiti, če se kot vehikel uporablja raztopina lidokain (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 učinkovim. 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; a pogostnost teh dogodkov ni znana (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje z zdravili, ki vsebujejo kalcij

Pri nedonošenih in donošenih novorojenčkih, starih manj kot 1 mesec, so opisali primere smrtnih reakcij z oborinami kalcij-ceftriaksona v pljučih in ledvicah. Vsaj eden izmed 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 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 ceftriakson-kalcija 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 s celotno krvno sliko.

Kolitis/prekomerna rast neobčutljivih mikroorganizmov

Za skoraj vse protimikrobne učinkovine, vključno s ceftriaksonom, so poročali o kolitisu, in o psevdomembranskem 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.

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 za 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.

Litiazja žolča

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

Zastoj žolča

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

Ledvična litiazja

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

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (JHR)

Pri nekaterih bolnikih s spirohetnimi okužbami se lahko kmalu po začetku zdravljenja s ceftriaksonom pojavi Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (JHR). JHR je bolezen, ki običajno izzveni brez zdravljenja ali pa jo zdravimo simptomatsko. V primeru pojava te reakcije zdravljenja z antibiotiki ne smete prekiniti.

Encefalopatija

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

Natrij

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 82,8 mg natrija na 1,0 g, kar je enako 4,15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 165,6 mg natrija na 2,0 g, kar je enako 8,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Redčil, ki vsebujejo kalcij, kot so Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina, se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial z zdravilom Ceftriakson AptaPharma ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane viala za intravensko dajanje, saj lahko nastane oborina. Oborine ceftriaksona in kalcija se lahko pojavijo tudi, če se ceftriakson v isti liniji za intravensko dajanje premeša z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Ceftriaksona se ne sme dajati sočasno z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno s stalnimi infuzijami, ki vsebujejo kalcij, kot je parenteralna prehrana preko Y-kanala. Pri drugih bolnikih, razen pri novorojenčkih, 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 novorojenčkov iz popkovnične krvi so pokazale, da je pri novorojenčkih tveganje za obarjanje ceftriaksona in kalcija večje (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 in 6.2).

Sočasna uporaba s peroralnimi antikoagulanti lahko poveča učinek zaviranja vitamina K in tveganje za krvavitev. Priporočljivo je, da INR merimo pogosto in da odmerjanje zaviralcev vitamina K ustrezno prilagodimo med zdravljenjem s ceftriaksonom in po njem (glejte poglavje 4.8).

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

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

Ni poročil o medsebojnem delovanju med ceftriaksonom in peroralnimi zdravili, ki vsebujejo kalcij, ali o medsebojnem delovanju med intramuskularnim ceftriaksonom in zdravili, 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 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 zvišanje jetrnih encimov.

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

Neželeni učinki so bili razvrščeni po naslednjem dogovoru o pogostosti:

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana ^a
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba spolovil	psevdomembranski kolitis ^b	superinfekcija ^b
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija, levkopenija, trombocitopenija	granulocitopenija, anemija, koagulopatija		hemolitična anemija ^b , agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost ^b ,

				Jarisch-Herxheimerjeva reakcija ^b
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	encefalopatija	konvulzije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				vrtoглаvica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem	
Bolezni prebavil	driska ^b , mehko blato	navzea, bruhanje		pankreatitis ^b , stomatitis, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišani jetrni encimi			oborina v žolčniku ^b , kernikterus, hepatitis ^c , holestatski hepatitis ^{b,c}
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pruritus	urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , multiformni eritem, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^b
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		zvišanje kreatinina v krvi		lažno pozitiven Coombsov test ^b , lažno pozitiven test za galaktozemije ^b ,

				lažno pozitivne neencimske metode za določanje glukoze ^b
--	--	--	--	---

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

^b Glejte poglavje 4.4.

^c 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 ceftriakson-kalcijeve soli

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 ceftriakson-kalcijeve soli. Veliko tveganje obarjanja pri novorojenčkih 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 v ledvicah, zlasti pri otrocih, ki so bili zdravljeni z velikimi odmerki (npr. ≥ 80 mg/kg/dan ali s skupnimi odmerki nad 10 gramov) in pri katerih so bili prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. dehidracija ali nepokretnost). Ta dogodek je lahko simptomatski ali asimptomatski, povzroči lahko insuficienco in anurijo, in je po prekinitvi uporabe ceftriaksona reverzibilno (glejte poglavje 4.4).

Opazili so obarjanje ceftriakson-kalcijeve soli 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 pri počasnem infundiranju nižja (od 20 do 30 minut). Ta učinek je običajno asimptomatski, vendar lahko oborine v redkih primerih spremljajo 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 ni. Zdravljenje prevelikega odmerka je 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 zavre sintezo bakterijske celične stene z vezavo na penicilin vežoče beljakovine (PBP – *penicillin binding proteins*). Posledica je 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 bakterijskih vrstah bakterij pride do indukcije ali stabilne derepresije,
- zmanjšana afiniteta penicilin-vezavnih beljakovin za ceftriakson,
- neprepustnost zunanje membrane pri gramnegativnih organizmih,
- bakterijske izlivne črpalke.

Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

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

Patogen	Test redčenja (MIC, mg/l)	
	Občutljivi	Odporni
Enterobacteriaceae	≤ 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 ^c ,	> 2
Streptokoki skupine Viridans	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c ,	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c ,	> 0,12
Nepovezane z vrsto	< 1 ^d	> 2

- Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na cefoksitin.
- Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na penicilin.
- 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.
- Mejne vrednosti veljajo za dnevne intravenske odmerke 1g 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.

Pogosto občutljive vrste
<p><u>Grampozitivni aerobi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)[‡] Na koagulazo negativni stafilokoki (občutljivi za meticilin)[‡] <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> Providencia spp. <i>Treponema pallidum</i></p>
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
<p><u>Grampozitivni aerobi</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Gramnegativni aerobi</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>[%] <i>Klebsiella pneumoniae</i>[%] <i>Klebsiella oxytoca</i>[%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Anaerobi</u> Bacteroides spp. Fusobacterium spp. Peptostreptococcus spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>
Po naravi 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 β -laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL), so vedno odporni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Intravenska uporaba

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

Intramuskularna uporaba

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

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 cerebrospinalni, pleuralni, prostatični in sinovijski tekočini je mogoče določiti koncentracije, ki so veliko večje od minimalnih inhibitornih koncentracij za najbolj relevantne patogene. 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. 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 glomerulne filtracije, medtem ko se 40- 50 % nespremenjenega izloči z žolčem. Razpolovni čas izločanja 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 se nekoliko podaljša (manj kot dvakrat), tudi pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic.

Razmeroma skromno povečanje razpolovnega časa pri ledvični okvar 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 porazdelitve, ki je podobno povečanju skupnega očistka.

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Razpolovni čas ceftriaksona se pri novorojenčkih podaljša. Od rojstva do 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 distribucije skupnega 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 skupnih koncentracijah zdravila, ter se z odmerkom povečujejo manj kot sorazmerno. Nelinearnost je posledica zasičenja vezave na beljakovine v plazmi, zato je prisotna pri skupnem ceftriaksonu v plazmi, ne pa tudi pri prostem (nevezanem) ceftriaksonu.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Tako kot velja pri drugih beta-laktamih je farmakokinetični-farmakodinamični indeks, ki kaže najboljšo korelacijo z učinkovitostjo *in vivo*, 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 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, aminoglikozidi in labetalolom.

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili ali jih dodajati drugim učinkovinam razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Še zlasti redčil, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeve raztopine ali Hartmannove raztopine), se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane vial 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).

6.3 Rok uporabnosti

Pred rekonstitucijo: 3 leta

Po rekonstituciji:

Z mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno raztopino porabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije.

Če pripravljene raztopine ne uporabimo takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo:

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji:

Za pogoje shranjevanja razredčenega, za uporabo pripravljenega zdravila, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

10-ml viala iz brezbarvnega stekla (steklo tip III). Viale so zaprte s silikoniziranim zamaškom iz bromobutilne gume in pokrite z aluminijasto zaporko z rdečim plastičnim diskom, v kartonski škatli. Pakiranje po 10 vial.

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

10-ml viala iz brezbarvnega stekla (steklo tip III). Viale so zaprte s silikoniziranim zamaškom iz bromobutilne gume in pokrite z aluminijasto zaporko z vijoličnim plastičnim diskom, v kartonski škatli.

Pakiranje po 5 ali 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Koncentracije za intravensko injekcijo: 100 mg/ml

Koncentracije za intravensko infuzijo: 50 mg/ml

(Glejte poglavje 4.2 za dodatne informacije.)

Samo za enkratno uporabo.

Priprava raztopine za injiciranje in infundiranje

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

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

Infuzijsko linijo je treba po vsaki uporabi sprati.

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Za **intravensko injekcijo** 1 g zdravila Ceftriakson AptaPharma 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.

Za **intramuskularno injekcijo** 1 g zdravila Ceftriakson AptaPharma je treba raztopiti v 3,5 ml 10 mg/ml (1 %) raztopine lidokainijevega klorida. Raztopino je treba injicirati globoko intramuskularno. Odmerke, večje od 1 g, je treba razdeliti in injicirati na več kot enem mestu.

Za **kratkotrajno intravensko infuzijo** 1 g zdravila Ceftriakson AptaPharma raztopite v 20 ml vode za injekcije, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, natrijevem kloridu 4,5 mg/mL (0,45 %) + glukozi 25 mg/mL (2,5 %), 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) raztopine glukoze, 60 mg/ml (6 %) dekstranu v 50 mg/ml (5 %) glukozi ali 60-100 mg/ml (6-10 %) hidroksietil-škrobu.

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Za **intravensko infuzijo** 2 g zdravila Ceftriakson AptaPharma je prašek treba raztopiti v 40 ml vode za injekcije, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, natrijevem kloridu 4,5 mg/ml (0,45 %) + glukozi 25 mg/ml (2,5 %), 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) raztopine glukoze, 60 mg/ml (6 %) dekstranu v 50 mg/ml (5 %) glukozi ali 60-100 mg/ml (6-10 %) hidroksietil-škrobu.

Infuzijo je treba dajati vsaj 30 minut. Glejte poglavje 6.2.

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

Različne barve, od brezbarvne do rumene, ne vplivajo na učinkovitost izdelka.

Uporabljajte samo bistre raztopine brez vidnih delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva 6

1000 Ljubljana

Slovenija

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

H/21/02788/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 1. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 8. 2021