

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Ceftriakson Hospira 0,5 g prašek za raztopino za injiciranje

Ceftriakson Hospira 1 g prašek za raztopino za injiciranje

Ceftriakson Hospira 2 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 0,5 g ceftriaksona v obliki 596 mg natrijevega ceftriaksonata.

Ena viala vsebuje 1 g ceftriaksona v obliki 1,193 g natrijevega ceftriaksonata.

Ena viala vsebuje 2 g ceftriaksona v obliki 2,386 g natrijevega ceftriaksonata.

Ceftriakson Hospira 0,5 g vsebuje približno 1,8 mmol (41,4 mg) natrija.

Ceftriakson Hospira 1 g vsebuje približno 3,6 mmol (82,8 mg) natrija.

Ceftriakson Hospira 2 g vsebuje približno 7,2 mmol (165,6 mg) natrija.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

prašek za raztopino za infundiranje

Skoraj bel ali rumenkast, rahlo higroskopičen, kristaliničen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Ceftriakson lahko uporabljamo:

- za zdravljenje akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni pri odraslih,
- za zdravljenje diseminirane oblike lymške borelioze (zgodnje (II. stopnje) in pozne (III. stopnje)) pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenci, starimi od 15 dni.
- za predoperativno profilakso okužb mesta kirurškega posega,

- za obravnavo nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe,
- za zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero od zgoraj naštetih okužb, ali se povezava z njimi sumi.

Ceftriakson 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 za ustrezno rabo protimikrobnih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

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

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

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

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

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

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

Akutno vnetje srednjega ušesa

Uporabi se lahko en intramuskularni odmerek ceftriaksona 1–2 g. Omejeni podatki kažejo, da je morda pri hudo bolnih bolnikih ali pri neuspeli predhodni terapiji ceftriakson učinkovit, kadar se ga daje 3 dni v obliki intramuskularnega odmerka 1–2 g na dan.

Predoperativna profilaksa okužb mesta kirurškega posega
2 g v obliki enega 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 10–14 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 za 14–21 dni. Priporočeno trajanje zdravljenja se razlikuje; upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

Pediatrična populacija

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

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

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

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

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

Akutno vnetje srednjega ušesa

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

Predoperativna profilaksa okužb mesta kirurškega posega

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

Sifilis

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

Diseminirana oblika lymške borelioze (zgodnja [II. stopnje] in pozna [III. stopnje])
50–80 mg/kg enkrat na dan za 14–21 dni. Priporočeni časi zdravljenja se razlikujejo; upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

Novorojenci 0–14 dni

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

| Odmerek ceftriaksona* | Pogostnost zdravljenja | Indikacije |
|-----------------------|------------------------|--|
| 20-50 mg/kg | enkrat na dan | intraabdominalne okužbe |
| | | zapletene okužbe kože in mehkih tkiv |
| | | zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom) |
| | | zunajbolnišnična okužba s pljučnico |
| | | bolnišnična okužba s pljučnico |
| | | okužbe kosti in sklepov |
| 50 mg/kg | enkrat na dan | obravnavo nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe |
| | | 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 en intramuskularni odmerek ceftriaksona 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 afebrilen ali ko so doseženi vidni znaki eradikacije bakterije.

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro jeter

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

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

Bolniki z ledvično okvaro

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

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

Bolniki s hudo jetrno in ledvično okvaro

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

Način uporabe

Ceftriakson se lahko daje v obliki intravenske infuzije, ki traja vsaj 30 minut (priporočeni način uporabe), počasne intravenske injekcije, ki traja 5 minut, ali z globoko intramuskularno injekcijo.

Intervensko 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). Intramuskularne injekcije je treba injicirati v glavniko razmeroma velike mišice; na eno mesto se ne sme injicirati več kot 1 g zdravila. 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.

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.

Ceftriakson je kontraindiciran pri novorojencih (≤ 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 obarjanja ceftriakson-kalcija (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 redčenje rekonstituirane viala za intravensko

dajanje, saj lahko nastanejo oborine. Oborine ceftriakson-kalcija se lahko pojavijo 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 predoperativno profilakso okužb mesta kirurškega posega se ceftriakson daje 30–90 minut pred kirurškim posegom.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ceftriakson, kateri drugi cefalosporin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na kateri koli drugi tip betalaktamskih antibiotikov (peniciline, monobaktame in karbapeneme) v anamnezi.

Ceftriakson je kontraindiciran pri:

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

Donošnih novorojencih (do 28. dne starosti):

- 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 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 albumin v serumu, kar pri teh bolnikih povzroči možno tveganje za bilirubinsko encefalopatijo.

Pred intramuskularnim injiciranjem ceftriaksona v raztopini lidokaina je treba izključiti možnost, da je uporaba lidokaina pri bolniku kontraindicirana (glejte poglavje 4.4).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

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

Poročali so o hudih kožnih neželenih učinkih (Stevens-Johnsonov sindrom ali Lyellov sindrom/toksična epidermalna nekroliza); vendar pa pogostnost teh dogodkov ni znana (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje z zdravili, ki vsebujejo kalcij

Pri nedonošenih in dojšnih novorojencih, starih manj kot 1 mesec, so opisali primere smrtnih reakcij z oborinami kalcij-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 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 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 obarjanja ne obstaja. Če se meni, da je uporaba ceftriaksona potrebna pri bolnikih, ki potrebujejo stalno prehranjevanje, se lahko raztopine TPN in ceftriakson dajeta sočasno, vendar skozi različne linije za infundiranje na različnih mestih. Alternativno se lahko infundiranje raztopine TPN ustavi za čas infundiranja ceftriaksona, linije za infundiranje pa se med raztopinama izperejo (glejte poglavja 4.3, 4.8, 5.2 in 6.2).

Pediatrična populacija

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

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

Imunsko pogojena hemolitična anemija

Imunsko pogojeno hemolitično anemijo so opazili pri bolnikih, ki so prejeli protimikrobne učinkovine iz razreda cefalosporinov, vključno s ceftriaksonom (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem s ceftriaksonom so tako pri odraslih kot pri otrocih opisali resne primere hemolitične anemije, vključno s smrtnimi.

Če se pri bolniku med zdravljenjem s ceftriaksonom razvije anemija, je treba razmisliti o diagnozi anemije, povezane s cefalosporinom, in prenehati z uporabo ceftriaksona, dokler se ne ugotovi vzroka.

Dolgotrajno zdravljenje

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

Kolitis/prekomerna rast neobčutljivih mikroorganizmov

Za skoraj vse protimikrobne učinkovine, vključno s ceftriaksonom, so poročali o kolitisu, povezanem s protimikrobnimi učinkovinami, in o psevdo-membranskem kolitisu, ki sta lahko blaga do življenjsko nevarna. Zato je pri bolnikih, ki imajo drisko med dajanjem ceftriaksona ali po njem, pomembno pomisliti na to diagnozo (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom

in uvedbi ustreznega zdravljenja proti *Clostridium difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme uporabiti.

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

Huda ledvična in jetrna insuficienca

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

Motnje pri seroloških preiskavah

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

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

Natrij

En gram ceftriaksona vsebuje 3,6 mmol natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Protimikrobni spekter

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

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

Ledvična 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. Zdravnik mora pri odločitvi o uporabi pri bolnikih z ledvično litiazo ali hiperkalciurijo v anamnezi upoštevati oceno individualnega tveganja in koristi.

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 s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane vial za intravensko dajanje, saj lahko nastajajo oborine. Oborine ceftriaksona in kalcija se lahko pojavijo tudi, če se ceftriakson v isti liniji za intravensko dajanje premeša z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Ceftriaksona se ne sme dajati sočasno z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno s stalnimi infuzijami, ki vsebujejo kalcij, kot je parenteralna prehrana prek Y-kanala. 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 nasproten vitaminu K in tveganje za krvavitev. Priporočljivo je, da INR (International Normalised Ratio) merimo pogosto in da odmerjanje zdravila, ki ima učinek nasproten vitaminu K ustrezno prilagodimo med zdravljenjem s ceftriaksonom in po njem (glejte poglavje 4.8).

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

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

Ni poročil o medsebojnem delovanju med ceftriaksonom in peroralnimi zdravili, ki vsebujejo kalcij, 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 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 s stroji

Med zdravljenjem s ceftriaksonom se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. omotica), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo biti med vožnjo ali upravljanjem s stroji previdni.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki ceftriaksona, o katerih so poročali najpogosteje, 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

| Organski sistem | Pogosti | Občasni | Redki | Neznana^a |
|---|---|--|--|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni | | glivična okužba spolovil | psevdo-membranski kolitis ^b | superinfekcija ^b |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | eozinofilija levkopenija trombocitopenija | granulocitopenija anemija koagulopatija | | hemolitična anemija ^b agranulocitoza |
| Bolezni imunskega sistema | | | | anafilaktični šok anafilaktična reakcija anafilaktoidna reakcija preobčutljivost ^b |
| Bolezni živčevja | | glavobol omotica | | konvulzije |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | | | vertoglavica |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | | bronhospazem | |
| Bolezni prebavil | driska ^b redko blato | navzea bruhanje | | pankreatitis ^b stomatitis glositis |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | zvišani jetrni encimi | | | oborina v žolčniku ^b kernikterus |
| Bolezni kože in podkožja | izpuščaj | pruritus | urtikarija | Stevens Johnsonov sindrom ^b toksična epidermalna nekroliza ^b multiformni eritem akutna generalizirana eksantemska pustuloza |
| Bolezni sečil | | | hematurija glikozurija | oligurija obarjanje v ledvicah (reverzibilno) |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | flebitis bolečina na mestu injiciranja pireksija | edem mrzlica | |
| Preiskave | | zvišanje kreatinina v krvi | | lažno pozitiven Coombsov test ^b lažno pozitiven |

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

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

^b Glejte poglavje 4.4.

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 v ledvicah, zlasti pri otrocih, starejših kot 3 leta, ki so bili zdravljeni z velikimi dnevnimi odmerki (npr. ≥ 80 mg/kg/dan) ali skupnimi odmerki nad 10 gramov in pri katerih so bili prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. tekočinske omejitve ali nepokretnost). Tveganje za nastanek oborin je pri imobiliziranih ali dehidriranih bolnikih povečano. Ta dogodek je lahko simptomatski ali asimptomatski, povzroči lahko ledvično insuficienco in anurijo, in je po prekinitvi uporabe ceftriaksona reverzibilen (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 intravenskemu dajanju – v nekaterih študijah nad 30 %. Kaže, da je incidenca pri počasnem infundiranju nižja (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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju lahko pride do slabosti, bruhanja in driske. Koncentracije ceftriaksona v telesu ni mogoče zmanjšati z dializo ali peritonealno dializo. Specifičnega antidota (protistrupa) ni. Zdravljenje prevelikega odmerka mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamski učinki

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:

- hidroliza, ki jo povzročajo betalaktamaze, vključno z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (ESBL, extended-spectrum beta-lactamases), karbapenemaze in encimi AmpC, pri katerih lahko pri nekaterih aerobnih gramnegativnih vrstah bakterij pride do indukcije ali stabilne derepresije,
- zmanjšana afiniteta penicilin-vezavnih beljakovin za ceftriakson,
- neprepustnost zunanje membrane pri gramnegativnih organizmih,
- bakterijske izlivne črpalke.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

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

| Patogen | Test redčenja (MIC, mg/L) | |
|---|---------------------------|---------|
| | občutljivi | odporni |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | a | a |
| <i>Streptococcus</i> spp. . (skupine streptokokov A,B,C in G) | b | b |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,5 ^c | > 2 |
| Streptokoki iz skupine viridianov | ≤ 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 |
| Mejne vrednosti, ki niso odvisne od vrste | ≤ 1 ^d | > 2 |

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

^b Občutljivost, o kateri se sklepa na podlagi občutljivosti na penicilin.

^c 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.

^d 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 za izbrane vrste lahko razlikuje geografsko in časovno, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Nasvet izvedenca je nujno potreben, ko je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je korist uporabe ceftriaksona vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

| Pogosto občutljive vrste |
|--|
| <p><u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i>*(občutljiv na 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> <i>Providencia spp.</i> <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>^l <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> |

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

Drugo:

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

Po intravenskem bolusnem dajanju ceftriaksona 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. 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.

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 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 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 osebah.

Pediatrična populacija

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

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

Raztopin, ki vsebuje ceftriakson, se ne sme mešati z drugimi zdravili ali dodajati drugim učinkovinam, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Pri rekonstituciji vial s ceftriaksonom oziroma pri nadaljnjem redčenju rekonstituirane raztopine za intravensko uporabo se še zlasti ne sme uporabljati raztopin za redčenje, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeva raztopina, Hartmannova raztopina), ker lahko pride do tvorbe oborine. Ceftriaksona ne smete mešati ali dajati skupaj 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

Neodprto zdravilo: 2 leti

Po rekonstituciji: Kemijska in fizikalna obstojnost za uporabo pripravljene raztopine je bila dokazana za 6 ur pri 25°C ali za 24 ur pri 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine pred uporabo odgovoren uporabnik in praviloma ne sme presegati časov, navedenih zgoraj za kemijsko in fizikalno stabilnost za uporabo pripravljene raztopine. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte vialo v originalni ovojnini.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

<0,5 g:> 10 ml steklena viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija.

<1 g:> 20 ml steklena viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija.

<2 g:> 100 ml steklena viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija.

Velikost pakiranja: 1, 5, 10 ali 25 vial v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopin za injiciranje ali infundiranje

Priporočljiva je uporaba sveže pripravljenih raztopin. Te obdržijo svojo učinkovitost najmanj 6 ur pri ali pod 25°C podnevi ali 24 ur pri 2 do 8°C.

Ob rekonstituciji v vodi za injekcije daje ceftriakson prašek bistro raztopino blede rumene do jantarjeve barve.

Ceftriakson prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti brizgi, razen z 1,0 % raztopino lidokainijevega klorida BP (samo za intramuskularno injiciranje).

Intramuskularno injiciranje:

| <i>Raztopina za rekonstitucijo</i> | <i>Prašek</i> | <i>Koncentracija raztopine</i> | <i>Volumen topila</i> | <i>Volumen izpodrivanja / Porast volumna po rekonstituciji</i> | <i>Skupni volumen v viali po rekonstituciji</i> | <i>Približna koncentracija raztopine na osnovi volumna izpodrivanja</i> |
|---|---------------|--------------------------------|-----------------------|--|---|---|
| 1,0 % raztopina lidokainijevega klorida | 0,5 g | 250 mg/ ml | 2 ml | 0,447 ml | 2,447 ml | 204 mg/ ml |
| | 1 g | 250 mg/ ml | 3,5 ml | 0,726 ml | 4,226 ml | 237 mg/ ml |

Raztopino je treba injicirati globoko v mišico. Odmerke, ki so večji od 1 g, je treba razdeliti in injicirati na več kot enem mestu. Na vsako stran telesa se lahko injicira največ 1 g ceftriaksona (glejte poglavje 4.2). Raztopin, kjer je bil kot topilo uporabljen lidokain, ne smete dajati intravensko.

Intravensko injiciranje:

| <i>Raztopina za rekonstitucijo</i> | <i>Prašek</i> | <i>Koncentracija raztopine</i> | <i>Volumen topila</i> | <i>Volumen izpodrivanja / Porast volumna po rekonstituciji</i> | <i>Skupni volumen v viali po rekonstituciji</i> | <i>Približna koncentracija raztopine na osnovi volumna izpodrivanja</i> |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------|-----------------------|--|---|---|
| voda za injekcije | 0.5 g | 100 mg/ ml | 5 ml | 0,327 ml | 5,327 ml | 94 mg/ ml |
| | 1 g | 100 mg/ ml | 10 ml | 0,807 ml | 10,807 ml | 93 mg/ ml |

Injiciranje naj traja najmanj 2-4 minute, in sicer neposredno v veno ali v cevko za dajanje intravenske infuzije.

Intravensko infundiranje:

| <i>Raztopina za rekonstitucijo</i> | <i>Prašek</i> | <i>Volumen topila (približno)</i> | <i>Količina raztopine</i> | <i>Volumen izpodrivanja / Porast volumna po rekonstituciji</i> | <i>Skupni volumen v viali po rekonstituciji</i> | <i>Približna koncentracija raztopine na osnovi volumna izpodrivanja</i> |
|---|---------------|-----------------------------------|---------------------------|--|---|---|
| raztopina glukoze za injiciranje 5% ali 10% | 2 g | 50 mg/ ml | 40 ml | 1,170 ml | 41,170 ml | 49 mg/ml |
| raztopina natrijevega klorida za injiciranje | | | | | | |
| raztopina natrijevega klorida in glukoze za injiciranje (0,45% natrijevega klorida in 2,5% glukoze) | | | | | | |
| raztopina dekstrana 6% in glukoze 5% za injiciranje | | | | | | |

Infundiranje naj traja najmanj 30 minut.

Injiciranje naj traja najmanj 2-4 minute, in sicer neposredno v veno ali v cevko za dajanje intravenske infuzije.

Dodajte priporočeni volumen raztopine za rekonstitucijo in dobro stresajte tako dolgo, da se vsebina vial popolnoma raztopi. Pred uporabo je treba preveriti videz raztopine. Uporabite lahko samo bistre raztopine, ki so praktično brez delcev.

Samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino zavržite.

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

Med posamezno uporabo zdravila je treba cevke infuzijskega sistema sprati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Velika Britanija

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

H/14/01956/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20.10.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.10.2014