

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ceftriakson Kalceks 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala vsebuje 1 g ceftriaksona (v obliki natrijevega ceftriaksonata).  
Vsebnost natrija na vialo: 83 mg (enakovredno 3,6 mmol).

Ceftriakson Kalceks 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala vsebuje 2 g ceftriaksona (v obliki natrijevega ceftriaksonata).  
Vsebnost natrija na vialo: 166 mg (enakovredno 7,2 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Skoraj bel ali rumenkast prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ceftriakson Kalceks je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki (od rojstva naprej):

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

Zdravilo Ceftriakson Kalceks lahko uporabljamo:

- za zdravljenje akutnih poslabšanj kronične obstruktivne pljučne bolezni pri odraslih;
- za zdravljenje diseminirane lymfske borelioze (zgodnje [II. stopnje] in pozne [III. stopnje]) pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki, starejšimi od 15 dni;
- za predoperativno profilakso okužb na mestu kirurškega posega;
- za obravnavo nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe;
- pri zdravljenju bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero koli od zgoraj navedenih okužb ali ob sumu na povezavo z njimi.

Zdravilo Ceftriakson Kalceks je treba dajati sočasno z drugimi protibakterijskimi učinkovinami, kadar razpon verjetnih bakterijskih povzročiteljev ne spada v njegov spekter delovanja (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih učinkovin.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

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

Odmerki, priporočeni v spodnjih preglednicah, so splošno priporočeni odmerki pri teh indikacijah. V posebej hudih primerih je treba razmisliti o odmerkih na zgornji meji priporočenega razpona.

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

Odmerek ceftriaksona*	Pogostnost zdravljenja**	Indikacije
1–2 g	Enkrat dnevno	Zunajbolnišnična pljučnica
		Akutna poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni
		Intraabdominalne okužbe
		Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
2 g	Enkrat dnevno	Bolnišnična pljučnica
		Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
		Okužbe kosti in sklepov
2–4 g	Enkrat dnevno	Zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe
		Bakterijski endokarditis
		Bakterijski meningitis

\* Pri dokumentirani bakteriemiji je treba razmisliti o odmerkih na zgornji meji priporočenega razpona.

\*\* O dajanju zdravila dvakrat dnevno (na 12 ur) je treba razmisliti, kadar so potrebni odmerki, večji od 2 g na dan.

Indikacije pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let ( $\geq 50$  kg), pri katerih je potreben poseben režim odmerjanja:

- Akutno vnetje srednjega ušesa  
Damo lahko enkratni intramuskularni odmerek ceftriaksona 1–2 g.  
Omejeni podatki kažejo, da je pri hudo bolnih bolnikih ali pri neuspeli predhodni terapiji ceftriakson lahko učinkovit, kadar ga dajemo 3 dni v obliki intramuskularnega odmerka 1–2 g na dan.
- Predoperativna profilaksa okužb na mestu kirurškega posega  
2 g v obliki enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.
- Gonoreja  
500 mg v obliki enkratnega intramuskularnega odmerka.
- Sifilis  
Na splošno priporočeni odmerki so 500 mg–1 g enkrat na dan, ki se za nevrosifilis povečajo na 2 g enkrat na dan, za 10–14 dni. Priporočeni odmerki pri sifilisu, vključno z nevrosifilisom, temeljijo na omejenih podatkih. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

- Diseminirana lymfska borelioza (zgodnja [II. stopnje] in pozna [III. stopnje])  
2 g enkrat dnevno 14–21 dni. Priporočeno trajanje zdravljenja je različno. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

### Pediatrična populacija

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

Pri otrocih s telesno maso 50 kg ali več je treba dati običajni odmerki za odrasle.

Odmerek ceftriaksona*	Pogostnost zdravljenja**	Indikacije
50–80 mg/kg	Enkrat dnevno	Intraabdominalne okužbe
		Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
		Zunajbolnišnična pljučnica
		Bolnišnična pljučnica
50–100 mg/kg (največ 4 g)	Enkrat dnevno	Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
		Okužbe kosti in sklepov
		Zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe
80–100 mg/kg (največ 4 g)	Enkrat dnevno	Bakterijski meningitis
100 mg/kg (največ 4 g)	Enkrat dnevno	Bakterijski endokarditis

\* Pri dokumentirani bakteriemiji je treba razmisliti o odmerkih na zgornji meji priporočenega razpona.

\*\* O dajanju zdravila dvakrat dnevno (na 12 ur) je treba razmisliti, kadar so potrebni odmerki, večji od 2 g na dan.

Indikacije pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih, starih od 15 dni do 12 let (< 50 kg), pri katerih so potrebni posebni režimi odmerjanja:

- Akutno vnetje srednjega ušesa  
Pri začetnem zdravljenju akutnega vnetja srednjega ušesa se lahko da enkratni intramuskularni odmerek ceftriaksona 50 mg/kg. Omejeni podatki kažejo, da je pri hudo bolnih otrocih ali pri neuspeli začetni terapiji lahko učinkovito dajanje ceftriaksona v intramuskularnem odmerku 1–2 g na dan, 3 dni.
- Predoperativna profilaksa okužb na mestu kirurškega posega  
50–80 mg/kg v obliki enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.
- Sifilis  
Na splošno so priporočeni odmerki 75–100 mg/kg (največ 4 g) enkrat dnevno 10–14 dni. Priporočeni odmerki pri sifilisu, vključno z nevrosifilisom, temeljijo na zelo omejenih podatkih. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.
- Diseminirana lymfska borelioza (zgodnja [II. stopnje] in pozna [III. stopnje])  
50–80 mg/kg enkrat dnevno 14–21 dni. Priporočeno trajanje zdravljenja je različno. Upoštevati je treba nacionalne ali lokalne smernice.

*Novorojenčki, stari 0–14 dni*

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

Odmerek ceftriaksona*	Pogostnost zdravljenja	Indikacije
20–50 mg/kg	Enkrat dnevno	Intraabdominalne okužbe
		Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
		Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
		Zunajbolnišnična pljučnica
		Bolnišnična pljučnica
		Okužbe kosti in sklepov
50 mg/kg	Enkrat dnevno	Zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe
		Bakterijski meningitis
		Bakterijski endokarditis

\* Pri dokumentirani bakteriemiji je treba razmisliti o odmerkih na zgornji meji priporočenega razpona. Največjega dnevnega odmerka 50 mg/kg ne smete prekoračiti.

Indikacije pri novorojenčkih, starih 0–14 dni, pri katerih so potrebni posebni režimi odmerjanja:

- Akutno vnetje srednjega ušesa  
Pri začetnem zdravljenju akutnega vnetja srednjega ušesa se lahko da enkratni intramuskularni odmerek ceftriaksona 50 mg/kg.
- Predoperativna profilaksa okužb na mestu kirurškega posega  
20–50 mg/kg v obliki enkratnega odmerka pred kirurškim posegom.
- Sifilis  
Na splošno je priporočeni odmerek 50 mg/kg enkrat dnevno 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 je odvisno od poteka bolezni. Kot velja na splošno pri zdravljenju z antibiotiki, je treba zdravljenje s ceftriaksonom nadaljevati 48–72 ur po tem, ko bolnik postane afebrilen ali je bakterija dokazano odstranjena.

#### Starejši bolniki

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

#### Bolniki z jetrno okvaro

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

Podatkov iz študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni (glejte poglavje del 5.2).

#### Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ceftriaksona ni treba zmanjšati, če delovanje jeter ni okvarjeno. Le v primerih predterminalne ledvične odpovedi (očistek kreatinina < 10 ml/min) odmerek ceftriaksona ne sme preseči 2 g dnevno. Pri bolnikih na dializi dodatni odmerki po dializi niso potrebni. Ceftriaksona se ne da odstraniti s peritonealno dializo ali hemodializo. Priporoča se skrbno klinično spremljanje varnosti in učinkovitosti.

#### Bolniki s hudo jetrno in ledvično okvaro

Pri bolnikih s hudo jetrno in ledvično okvaro je priporočeno skrbno spremljanje varnosti in učinkovitosti.

## Način uporabe

Intravenska ali intramuskularna uporaba.

Zdravilo Ceftriakson Kalceks 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se lahko uporablja za intramuskularno injiciranje, počasno intravensko injiciranje in intravensko infundiranje.

Zdravilo Ceftriakson Kalceks 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se lahko uporablja za intramuskularno injiciranje in intravensko infundiranje.

### Intramuskularna uporaba

Zdravilo Ceftriakson Kalceks se lahko daje v obliki globoke intramuskularne injekcije.

Intramuskularne injekcije je treba injicirati globoko v glavnino razmeroma velike mišice, v isto mesto pa se ne sme injicirati več kot 1 g zdravila. Odmerke, večje od 1 g, je treba razdeliti in injicirati na več kot eno samo mesto (glejte poglavje 6.6). Odmerke, večje od 2 g, se daje intravensko. O intramuskularnem dajanju je treba razmisliti, kadar intravensko dajanje ni mogoče ali je manj primerno za bolnika.

Ker je uporabljen vehikel lidokain, dobljene raztopine nikoli ne smete dajati intravensko (glejte poglavje 4.3). Upoštevati je treba informacije v povzetku glavnih značilnosti lidokaina.

### Intravenska uporaba

Zdravilo Ceftriakson Kalceks 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se lahko daje z intravenskim infundiranjem, ki traja vsaj 30 minut (to je prednostni način dajanja) ali s počasnim intravenskim injiciranjem, ki traja 5 minut. Intravensko intermitentno injekcijo je treba dati v 5 minutah, po možnosti v večjo veno.

Zdravilo Ceftriakson Kalceks 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje lahko dajemo z intravenskim infundiranjem, ki traja najmanj 30 minut.

Intravenske odmerke 50 mg/kg ali več je treba dojenčkom in otrokom, starim manj kot 12 let, dati z infundiranjem. Pri novorojenčkih je treba intravenske odmerke dajati 60 minut, da se zmanjša potencialno tveganje za bilirubinsko encefalopatijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Vehiklov, 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. Oborina kalcijevega ceftriaksonata se lahko pojavi tudi, če se ceftriakson z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, zmeša v isti cevki 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 pred okužbami na mestu kirurškega posega je treba ceftriakson dati 30-90 minut pred posegom.

Barva raztopine po rekonstituciji/redčenju je rahlo rumenkasta do rjavkasto rumena, kar je odvisno od časa shranjevanja, koncentracije in uporabljenega vehikla, to pa ne vpliva na učinkovitost zdravila.

Za navodila glede rekonstitucije/redčenje zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

Ceftriakson je kontraindiciran pri:

- nedonošenčkih do postmenstrualne starosti 41 tednov (gestacijska + kronološka starost)\*;
- donošenih novorojenčkih (starih do 28 dni):
  - s hiperbilirubinemijo, zlatenico ali pri tistih, ki so hipoalbuminemični ali acidozni, ker gre za stanja, pri katerih je verjetno, da pride do motenj vezave bilirubina\*;
  - pri katerih je potrebno (ali se pričakuje, da bo potrebno) intravensko zdravljenje s kalcijem ali infuzijami, ki vsebujejo kalcij, zaradi tveganja obarjanja kalcijevega ceftriaksonata (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.2).

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

Če se kot vehikel uporablja raztopina lidokaina, je treba pred intramuskularnim injiciranjem ceftriaksona izključiti kontraindikacije na lidokain (glejte poglavje 4.4). Upoštevati je treba informacije v povzetku glavnih značilnosti lidokaina, 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 protibakterijskih učinkovinah, so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). V primerih hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s ceftriaksonom takoj prekiniti in začeti z ustreznimi nujnimi ukrepi. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali ima bolnik anamnezo hudih preobčutljivostnih reakcij na ceftriakson, druge cefalosporine ali druge vrste betalaktamskih učinkovin. Previdnost je potrebna, če se ceftriakson uporablja pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na druge betalaktamske učinkovine, ki ni resna.

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

##### Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (JHR)

Pri nekaterih bolnikih s 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.

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

Pri nedonošenih in donošenih novorojenčkih, starih manj kot 1 mesec, so bili opisani primeri smrtnih reakcij zaradi obarjanja kalcijevega ceftriaksonata v pljučih in ledvicah. V najmanj enem primeru je bolnik prejel ceftriakson in kalcij ob različnem času in skozi različne intravenske linije. Med razpoložljivimi znanstvenimi podatki ni poročil o potrjenih intravaskularnih oborinah pri drugih bolnikih, razen pri novorojencih, zdravljenih s ceftriaksonom in raztopinami, ki vsebujejo kalcij, ali drugimi zdravili, ki vsebujejo kalcij. Študije *in vitro* so pokazale, da je pri novorojenčkih tveganje za obarjanje kalcijevega ceftriaksonata v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami večje.

Pri bolnikih vseh starosti se ceftriakson ne sme mešati ali dajati sočasno z nobenimi intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, niti ne skozi različne linije za infundiranje ali mesta infundiranja. Pri bolnikih, starejših od 28 dni, pa se lahko ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, dajejo zaporedoma ena za drugo, če se uporabijo različne linije za infundiranje na različnih mestih infundiranja, ali če se cevke za infundiranje med infuzijama zamenjajo oziroma 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, mora zdravstveno osebje razmisliti o uporabi alternativnih oblik protibakterijskega zdravljenja, pri katerih podobno tveganje za nastanek oborine ne obstaja. Če se meni, da je uporaba ceftriaksona potrebna pri bolnikih, ki potrebujejo stalno prehranjevanje, se lahko raztopine TPN in ceftriakson dajeta sočasno, vendar skozi različne linije za infundiranje na različnih mestih. Namesto tega se lahko infundiranje raztopine TPN ustavi za čas infundiranja ceftriaksona, liniji 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 sta bili dokazani 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 nedonošenčkih in donošenih novorojenčkih, pri katerih obstaja tveganje za razvoj bilirubinske encefalopatije (glejte poglavje 4.3).

#### Imunsko pogojena hemolitična anemija

Pri bolnikih, ki so prejeli protibakterijske učinkovine iz skupine cefalosporinov, vključno s ceftriaksonom, so opazili imunsko pogojeno hemolitično anemijo (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem s ceftriaksonom so pri odraslih in otrocih poročali o hudih primerih 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 ne ugotovimo vzroka.

#### Dolgotrajno zdravljenje

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba v rednih intervalih opravljati preiskave celotne krvne slike.

#### Kolitis/čezmerna rast neobčutljivih mikroorganizmov

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

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

#### 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.

#### Huda ledvična in jetrna insuficienca

Pri hudi ledvični in jetrni insuficienci je priporočljivo 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. Ugotavljanje glukoze v urinu med zdravljenjem s ceftriaksonom mora biti encimsko (glejte poglavje 4.8).

Prisotnost ceftriaksona lahko lažno zniža izmerjene vrednosti glukoze v krvi, ki so bile pridobljene z nekaterimi sistemi za spremljanje glukoze v krvi. Za vsak sistem si oglejte navodila za uporabo. Po potrebi je treba uporabiti druge metode testiranja.

#### Protibakterijski spekter

Ceftriakson ima omejen spekter protibakterijskega delovanja in morda ni primeren kot edina učinkovina za zdravljenje nekaterih vrst okužb, razen če je bil povzročitelj bolezni že potrjen (glejte poglavje 4.2). Pri polimikrobnih okužbah, kjer sum na povzročitelja bolezni vključuje organizme, odporne na ceftriakson, je treba razmisliti o uporabi dodatnega antibiotika.

#### Uporaba lidokaina

Če 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 lidokaina (glejte poglavje 4.3). Raztopine lidokaina se ne sme nikoli dajati intravensko.

#### Litiazna žolča

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

#### Zastoj žolča

Pri bolnikih, zdravljenih s ceftriaksonom, so poročali o primerih pankreatitisa, verjetno posledice obstrukcije žolča (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov so bili prisotni dejavniki tveganja za zastoj žolča in za žolčno usedlino, npr. pomembno predhodno zdravljenje, huda bolezen in popolna parenteralna prehrana. Ni mogoče izključiti, da je lahko ceftriakson sprožitelj ali sodejavnik žolčnega obarjanja.

#### Ledvična litiazna

Poročali so o primerih ledvične litiaze, ki je reverzibilna po prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom (glejte poglavje 4.8). V simptomatskih primerih je treba opraviti ultrazvok. Pri bolnikih z ledvično litiazno ali hiperkalciurijo v anamnezi mora zdravnik pri odločitvi o uporabi upoštevati oceno koristi in tveganj pri posamezniku.

#### Natrij

##### Ceftriakson Kalceks 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 83 mg natrija na vialo, kar je enako 4,15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

##### Ceftriakson Kalceks 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 166 mg natrija na vialo, 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**

Vehiklov, ki vsebujejo kalcij, kot sta Ringerjeva raztopina in Hartmannova raztopina, se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial s praškom ceftriaksona ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane vsebine za intravensko dajanje, saj lahko nastanejo oborine. Oborina kalcijevega ceftriaksonata se lahko pojavi tudi, če se ceftriakson z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, zmeša v isti cevki za intravensko dajanje. 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. Bolniki, razen novorojenčkov, lahko ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, prejmejo zaporedoma, če se linija za infundiranje med infuzijama spere z združljivo 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, nasproten vitaminu K, in tveganje za krvavitev. Med zdravljenjem s ceftriaksonom in po njem se priporoča pogosto merjenje INR (International Normalised Ratio) in ustrezno prilagajanje odmerjanja zdravila z učinkom, nasprotnim vitaminu K (glejte poglavje 4.8).

Dokazi o možnemu povečanju ledvične toksičnosti aminoglikozidov pri uporabi s cefalosporini so si nasprotujoči. V klinični praksi je treba v takšnih 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 te ugotovitve ni znana.

Ni poročil o medsebojnem delovanju ceftriaksona in peroralnih zdravil, ki vsebujejo kalcij ali o medsebojnem delovanju intramuskularnega ceftriaksona in zdravil, ki vsebujejo kalcij (intravenski ali peroralni).

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

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

Podobno so lahko lažno pozitivni tudi rezultati neencimskih metod za določanje glukoze v urinu. Zaradi tega je treba za določanje ravni glukoze v urinu med zdravljenjem s ceftriaksonom uporabljati encimsko metodo.

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

Sočasna uporaba probenecida ne zmanjša izločanja ceftriaksona.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ceftriakson prehaja skozi placento. 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 učinki ceftriaksona na dojene otroke v terapevtskih odmerkih niso pričakovani. Ni pa mogoče izključiti tveganja za drisko in glivično okužbo sluznic. Upoštevati je treba tudi možnost senzibilizacije. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s ceftriaksonom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Študije razmnoževanja niso pokazale znakov neželenih učinkov na plodnost pri moških ali ženskah.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

#### 4.8 Neželeni učinki

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

Podatki za določanje pogostnosti neželenih učinkov ceftriaksona izhajajo iz kliničnih preskušanj.

Pogostosti, uporabljene v spodnji preglednici, so po MeDRA opredeljene kot sledi: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Neznana pogostnost<sup>a</sup></b>
Infekcijske in parazitske bolezni		Glivična okužba spolovil	Psevdomembranski kolitis <sup>b</sup>	Superinfekcija <sup>b</sup>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Eozinofilija Levkopenija Trombocitopenija	Granulocitopenija Anemija Koagulopatija		Hemolitična anemija <sup>b</sup> Agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema				Anafilaktični šok Anafilaksijska reakcija Anafilaktoidna reakcija Preobčutljivost <sup>b</sup> Jarisch-Herxheimerjeva reakcija <sup>b</sup>
Bolezni živčevja		Glavobol Omotica	Encefalopatija	Konvulzije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				Vrtoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Bronhospazem	
Bolezni prebavil	Diareja <sup>b</sup> Redko blato	Navzea Bruhanje		Vnetje trebušne slinavke <sup>b</sup> Stomatitis Glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišane vrednosti jetrnih encimov			Oborina v žolčniku <sup>b</sup> Kernikterus Hepatitis <sup>c</sup> Holestatski hepatitis <sup>b,c</sup>

Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj	Pruritus	Koprivnica	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> Toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> Multiformni eritem Akutna generalizirana eksantemska pustuloza Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>b</sup>
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		Zvečanje vrednosti kreatinina v krvi		Lažno pozitiven Coombsov test <sup>b</sup> Lažno pozitiven test za galaktozemijo <sup>b</sup> Lažno pozitivno določanje glukoze z neencimskimi metodami <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Na podlagi poročil iz obdobja trženja. Ker o teh učinkih poročajo prostovoljno iz populacije neznane velikosti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti, zato je kategorizirana kot neznana.

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

<sup>c</sup> Stanje je običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja s ceftriaksonom.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Infekcijske in parazitske bolezni

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

##### Obarjanje kalcijevega ceftriaksonata

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

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

Predvsem pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z odmerki, večjimi od priporočenega običajnega odmerka, so opazili obarjanje kalcijevega ceftriaksonata v žolčniku. Pri otrocih so prospektivne študije pokazale spremenljivo incidenco obarjanja pri intravenskemu dajanju – v nekaterih študijah nad 30 %. Kaže, da je incidenca manjša pri počasnem infundiranju (20–30 minut). Ta učinek je običajno asimptomatski, vendar lahko oborine v redkih primerih spremljajo klinični simptomi, kot so bolečine, navzea in bruhanje. V teh primerih je priporočljivo simptomatsko zdravljenje. Obarjanje je po ukinitvi uporabe ceftriaksona običajno 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. Posebnega antidota ni. Zdravljenje prevelikega odmerka mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

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

#### Odpornost

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

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

### Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC, Minimum Inhibitory Concentration), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so navedene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

### Klinična učinkovitost proti določenim 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**

#### Grampozitivni aerobi

*Staphylococcus aureus* (občutljiv na meticilin)<sup>‡</sup>

Na koagulazo negativni *stafilokoki* (občutljivi na meticilin)<sup>‡</sup>

*Streptococcus pyogenes* (skupina A)

*Streptococcus agalactiae* (skupina B)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptokoki* skupine Viridans

#### Gramnegativni aerobi

*Borrelia burgdorferi*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoea*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Providencia* spp.

*Treponema pallidum*

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

#### Grampozitivni aerobi

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

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

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

#### Gramnegativni aerobi

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*<sup>°</sup>

*Klebsiella pneumoniae*<sup>°</sup>

*Klebsiella oxytoca*<sup>°</sup>

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

#### Anaerobi

*Bacteroides* spp.

*Fusobacterium* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

*Clostridium perfringens*

### **Inherentno odporni organizmi**

### Grampozitivni aerobi

*Enterococcus* spp.

*Listeria monocytogenes*

### Gramnegativni aerobi

*Acinetobacter baumannii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

### Anaerobi

*Clostridioides difficile*

### Drugi

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Legionella* spp.

*Ureaplasma urealyticum*

‡ Vsi na meticilin odporni stafilokoki so odporni na ceftriakson.

+ Stopnja odpornosti > 50 % v vsaj eni regiji.

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

#### *Intramuskularna uporaba*

Po intramuskularnem injiciranju so bile povprečne najvišje ravni ceftriaksona v plazmi približno polovične glede na tiste, ki so jih opazili po intravenskem dajanju ekvivalentnega odmerka. Največja koncentracija v plazmi po enem intramuskularnem odmerku 1 g je približno 81 mg/l in je dosežena v 2–3 urah po dajanju.

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

#### *Intravenska uporaba*

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

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve ceftriaksona je 7–12 l. V tkivu, vključno s pljuči, srcem, žolčevodom/jetri, mandlji, sluznico srednjega ušesa in nosu ter kostmi, in v cerebrospinalni, plevralni, prostatični in sinovijski tekočini je mogoče najti koncentracije najbolj relevantnih patogenov, ki so veliko večje od najnižjih 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 poti uporabe.

#### *Prehajanje v določena tkiva*

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

#### *Vezava na beljakovine*

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

#### Biotransformacija

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

#### Izločanje

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

#### *Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro*

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

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

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter se razpolovni čas izločanja ne podaljša zaradi kompenzacijskega povečanja ledvičnega očistka. To je tudi posledica povečanja prostih frakcij ceftriaksona v plazmi, kar prispeva k opaženemu paradoksalnemu povečanju skupnega očistka zdravila, s povečanjem volumna 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.

#### *Pediatrična populacija*

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

Očistek v plazmi in volumen 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 betalaktamih, farmakokinetični-farmakodinamični indeks, ki kaže najboljšo korelacijo z učinkovitostjo in vivo, predstavlja odstotek intervala odmerjanja, v katerem ostane nevezana koncentracija nad najnižjo inhibitorno koncentracijo (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) ceftriaksona za posamezne ciljne vrste (tj. %T > MIC).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

živalih niso dokazali škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti. Študij kancerogenosti za ceftriakson niso izvajali.

#### Ocena tveganja za okolje

Študije za oceno tveganja za okolje so pokazale, da je ceftriakson lahko toksičen za okolje (glejte poglavje 6.6).

## **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.

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

Zlasti vehiklov, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina), se ne sme uporabljati za rekonstitucijo vial s praškom ceftriaksona ali za nadaljnje redčenje rekonstituirane vsebine za intravensko dajanje, saj lahko nastanejo oborine. Ceftriaksona ne smemo mešati ali dajati sočasno z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, kar vključuje popolno parenteralno prehrano (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 4.8).

Če zdravljenje obsega kombinacijo drugega antibiotika in ceftriaksona, zdravil ne dajajte v isti brizgi ali raztopini za infundiranje.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

#### Po rekonstituciji z raztopino lidokainijevega klorida 10 mg/ml (1 %) za intramuskularno injiciranje

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji je dokazano 6 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije preprečuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja po rekonstituciji odgovoren uporabnik.

#### Po rekonstituciji za intravensko injiciranje

Kemična in fizikalna obstojnost po rekonstituciji je dokazano 48 ur pri 2–8 °C in 12 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### Po rekonstituciji za intravensko infundiranje

Rekonstituirano raztopino je treba razredčiti takoj po rekonstituciji.

#### Po redčenju za intravensko infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po redčenju je dokazano 48 ur pri 2–8 °C in 12 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj po redčenju, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.



## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

### Ceftriakson Kalceks 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je napolnjen v brezbarvno stekleno vialo, zaprto z zamaškom iz sive bromobutilne gume, ki je pokrit z aluminijasto zaporko s temnomodrim snemljivim plastičnim pokrovčkom »flip-off«.

### Ceftriakson Kalceks 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je napolnjen v brezbarvno stekleno vialo, zaprto z zamaškom iz sive bromobutilne gume, ki je pokrit z aluminijasto zaporko z oranžnim snemljivim plastičnim pokrovčkom »flip-off«.

Viale so vstavljene v kartonske škatle.

Velikosti pakiranja: 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituirane in razredčene raztopine glejte poglavje 6.3.

### Dokazana je bila združljivost z naslednjimi raztopinami:

- vodo za injekcije;
- raztopino lidokainijevega klorida 10 mg/ml (1 %) (samo za intramuskularno injiciranje);
- raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %);
- raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %);
- raztopino glukoze 100 mg/ml (10 %);
- raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) in glukoze 25 mg/ml (2,5 %).

### Intramuskularno injiciranje

Za intramuskularno injiciranje je treba 1 g ceftriaksona raztopiti v 3,5 ml 1 % raztopine lidokainijevega klorida oziroma 2 g ceftriaksona raztopiti v 7 ml 1 % raztopine lidokainijevega klorida.

Raztopino je treba dati z globoko intramuskularno injekcijo. Odmerke, večje od 1 g, je treba razdeliti in injicirati na več kot eno mesto (glejte poglavje 4.2).

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

Ker je uporabljeni vehikel lidokain, dobljene raztopine nikoli ne smete dajati intravensko.

### Intravensko injiciranje

Za intravensko injiciranje je treba 1 g ceftriaksona raztopiti v 10 ml vode za injekcije. Injekcijo je treba dati neposredno v veno ali po sistemu za intravensko infuzijo dlje kot 5 minut.

Koncentracija ceftriaksona v končni raztopini za intravensko injiciranje je 93 mg/ml.

### Intravensko infundiranje

Za intravensko infuzijo je treba 1 g ali 2 g ceftriaksona raztopiti in po potrebi dodatno razredčiti z eno od zgoraj navedenih združljivih raztopin brez kalcija (razen raztopine lidokainijevega klorida, saj raztopin lidokaina nikoli ni dovoljeno dajati intravensko).

Koncentracija ceftriaksona v končni raztopini za intravensko infundiranje je 48 mg/ml:

Ceftriakson Kalceks prašek	Volumen vehikla	Koncentracija ceftriaksona v končni raztopini
1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

\* Najprej je treba prašek rekonstituirati v 20 ml združljivega vehikla. Rekonstituirano raztopino nadalje razredčimo z 20 ml združljivega vehikla do koncentracije 48 mg/ml z uporabo ustreznega pripomočka za aplikacijo (npr. infuzijske črpalke, infuzijske vrečke).

Priporočljivo je, da intravenski infuzijski sistem po vsakem dajanju sperete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da zagotovite, da se odmerek aplicira v celoti.

Odmerek je treba infundirati vsaj 30 minut.

Pri novorojenčkih je treba intravenske odmerke dajati 60 minut, da se čim bolj zmanjša tveganje za bilirubinsko encefalopatijo (za več informacij glejte poglavje 4.2).

Barva raztopine po rekonstituciji/redčenju je rahlo rumenkasta do rjavkasto rumena, kar je odvisno od časa shranjevanja, koncentracije in uporabljenega vehikla, to pa ne vpliva na učinkovitost zdravila.

Rekonstituirano/razredčeno raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti se sme samo bistre raztopine brez vidnih delcev. Zdravilo je samo za enkratno uporabo, neuporabljeno raztopino pa je treba zavreči.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

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

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

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija  
Tel.: +371 67083320  
E-pošta: kalceks@kalceks.lv

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

H/23/02997/001-004

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

Datum prve odobritve: 6. 6. 2023

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

1. 2. 2024