

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lendacin 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Lendacin 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Lendacin 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 viala (prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje) vsebuje 250 mg, 1 g ali 2 g ceftriaksona v obliki natrijevega ceftriaksonata.

Zdravilo Lendacin 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje manj kot 1 mmol (20 mg) natrija.

Zdravilo Lendacin 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 3,48 mmol (ali 80 mg natrija).

Zdravilo Lendacin 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 6,96 mmol (ali 160 mg natrija).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je bel do rumenkast kristalen prah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba ceftriaksona je indicirana za zdravljenje hudih okužb, ki so jih povzročili ali ki so jih verjetno povzročili mikroorganizmi, ki so občutljivi na ceftriakson in pri katerih je potrebno parenteralno zdravljenje (glejte poglavje 5.1):

- okužbe dihal, vključno s pljučnico
- sepsa
- endokarditis
- bakterijski meningitis
- abdominalne okužbe
- trebušni tifus, invazivne oblike salmoneloze in šigeloze
- okužbe sečil

- okužbe kosti, sklepov, mehkih tkiv, kože in ran
- gonoreja in mehki čankar (kankroid)
- akutno vnetje srednjega ušesa
- lymška borelioza
- febrilna nevtropenija pri bolnikih z malignimi boleznimi

Ceftriakson se prav tako lahko uporablja za preprečevanje okužb pred kirurškim posegom, med njim in po njem pri bolnikih pri katerih obstaja določeno tveganje, da pride do hudih okužb pri kirurških posegih. Odvisno od vrste kirurškega posega in pričakovanega spektra patogenih mikroorganizmov, je treba ceftriakson dajati skupaj z ustreznim protimikrobnim sredstvom, ki dodatno deluje na patogene mikroorganizme, ki povzročajo zaplete.

Upoštevati je treba tudi uradne lokalne smernice za pravilno uporabo protibakterijskih sredstev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje in način uporabe je treba določiti glede na izraženost in mesto okužbe, občutljivost mikroorganizma, ki je okužbo povzročil, in glede na starost bolnika in njegovo zdravstveno stanje. Običajno trajanje zdravljenja je odvisno od odziva. Na splošno je treba tako kot druge antibiotike zdravilo dajati vsaj še 48-72 ur po znižanju bolnikove telesne temperature na normalno vrednost ali po dokazani odstranitvi bakterij iz bolnikovega telesa.

Običajno odmerjanje

Odrasli in otroci, starejši od 12 let, s telesno maso ≥ 50 kg:

Običajen odmerek je 1 do 2 g ceftriaksona, ki se ga da enkrat na dan (vsakih 24 ur). V primerih hudih okužb ali okužb, ki jih povzročijo srednje občutljivi mikroorganizmi, se lahko odmerek poveča na 4 g, ki se ga da intravensko enkrat na dan.

Novorojenčki (stari od 0 do 14 dni):

20 do 50 mg na kilogram telesne mase intravensko enkrat dnevno (24-urni presledki).

Pri hudih okužbah ne smemo preseči dnevnega odmerka 50 mg na kilogram telesne mase.

Otroci stari od 15 dni do 12 let, s telesno maso < 50 kg:

20 do 80 mg na kilogram telesne mase intravensko enkrat dnevno (24-urni presledki).

Pri hudih okužbah ne smemo preseči dnevnega odmerka 80 mg na kilogram telesne mase, razen pri meningitisu (glejte poglavje 4.2.: Posebna priporočila za odmerjanje).

Otroci s telesno maso 50 kg ali več prejmejo običajen odmerek za odrasle enkrat dnevno (glejte zgoraj).

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih veljajo enaka priporočila kar zadeva odmerjanje zdravila kot pri odraslih - brez prilagajanja.

Starostna skupina	Običajno odmerjanje	Pogostnost
Novorojenčki (starost 0 – 14 dni)	20 – 50 mg/kg največ: 50 mg/kg	enkrat dnevno
Otroci od 15 dni - 12 let starosti < 50 kg	20 - 80 mg/kg največ: 80 mg/kg	enkrat dnevno
Mladostniki, stari 12 - 17 let ≥ 50 kg	1 - 2 g največ: 4 g	enkrat dnevno
Odrasli ≥ 17 let	1 - 2 g največ: 4 g	enkrat dnevno
Starejši	1 - 2 g največ: 4 g	enkrat dnevno

Posebna priporočila za odmerjanje

Meningitis

Zdravljenje se začne s 100 mg na kg telesne mase enkrat dnevno - ne da bi presegli 4 g dnevno. Po določitvi občutljivosti patogenega mikroorganizma se lahko odmerek ustrezno zmanjša.

Pri novorojenčkih, starih od 0 do 14 dni, odmerek ne sme preseči 50 mg/kg/24 ur.

Gonoreja

Pri nezapleteni gonoreji pri odraslih in mladostnikih, ki so starejši od 12 let in tehtajo ≥ 50 kg, se daje 250 mg ceftriaksona intramuskularno v enkratnem odmerku.

Perioperativna profilaksa

Običajen dnevni odmerek ceftriaksona je treba dati 30 do 90 minut pred kirurškim posegom. En sam odmerek običajno zadostuje.

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic odmerka ceftriaksona ni potrebno

prilagajati, če je delovanje jeter normalno. Samo v primerih zelo zmanjšane delovanja ledvic (kreatininski očistek < 0,17 ml/s) je treba dnevni odmerek omejiti na največ 2 g.

Pri bolnikih, ki imajo sočasno hudo zmanjšano delovanje ledvic in jeter je treba redno spremljati koncentracije ceftriaksona v serumu in odmerke ustrezno prilagajati.

Pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi po dializi ni potrebno dati dodatnega odmerka ceftriaksona, ker se ceftriakson dializira le v zelo omejenem obsegu. Kljub temu pa je treba spremljati koncentracije v plazmi, da ugotovimo, ali je potrebno odmerek prilagoditi, ker je hitrost odstranjevanja zdravila iz telesa pri teh bolnikih lahko zmanjšana.

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter odmerka ceftriaksona ni potrebno spreminjati, če je delovanje ledvic normalno. Pri sočasnem hudem zmanjšanju delovanja ledvic in jeter je treba redno spremljati koncentracije ceftriaksona v plazmi in odmerke ustrezno prilagajati.

Način uporabe

Po pripravi raztopine skladno z navodili (glejte poglavje 6.6) se ceftriakson lahko daje kot intravenska bolus injekcija, intravenska infuzija ali intramuskularna injekcija.

Intramuskularno injiciranje zdravila ni primerno za otroke, mlajše od 2 let.

Zaradi možnosti obarjanja, se raztopin, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina), ne sme uporabljati za rekonstitucijo praška s ceftriaksonom ali za nadaljnje redčenje že pripravljene raztopine pri intravenski uporabi. Do obarjanja kalcijevega ceftriaksonata pride tudi, kadar uporabljamo ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij in jih dajemo preko iste intravenske linije. Ceftriaksona se zato ne sme mešati ali uporabljati sočasno z raztopinami, ki vsebujejo kalcij (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 6.2).

4.3 Kontraindikacije

Lendacina ne smemo uporabljati v naslednjih primerih:

- Preobčutljivost za ceftriakson, katerikoli cefalosporin ali katerikoli pomožno snov.
- Takojšnja in/ali huda preobčutljiva reakcija na penicilin ali katerikoli drugo betalaktamsko zdravilno učinkovino v preteklosti.

Novorojenčkov s hiperbilirubinemijo in nedonošenčkov ne smemo zdraviti s ceftriaksonom. V *in vitro* raziskavah se je pokazalo, da lahko ceftriakson izpodrine bilirubin z njegovega vezavnega mesta na serumskem albuminu, tako da bi pri takih bolnikih lahko prišlo do razvoja bilirubinske encefalopatije.

Ceftriakson je kontraindiciran pri

- nedonošenčkih do korigirane starosti 41 tednov (tedni nosečnosti + tedni življenja),
- donošenih novorojenčkih (do 28. dneva starosti)
 - z zlatenico ter pri tistih, ki so hipoalbuminemični ali acidotični, saj so to stanja, kjer obstaja velika verjetnost za moteno vezavo bilirubina
 - če potrebujejo (ali se pričakuje, da bodo potrebovali) intravensko zdravljenje s kalcijem, ali z infuzijami, ki vsebujejo kalcij, zaradi tveganja nastanka oborine kalcijevega ceftriaksonata (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.2).

Intramuskularno dajanje:

Pred sočasnim jemanjem ceftriaksona in lidokaina je potrebno izključiti kontraindikacije lidokaina.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna previdnost je potrebna pri ugotavljanju katerekoli vrste preteklih preobčutljivostnih reakcij na penicilin ali druga beta-laktamska zdravila, kajti za ta zdravila preobčutljivi bolniki bi lahko bili preobčutljivi tudi za ceftriakson (navzkrižna alergija).

Preobčutljivostnih reakcij nasproti ceftriaksonu so verjetnejše pri bolnikih s katerokoli drugo vrsto preobčutljivostne reakcije ali bronhialno astmo.

Injekcije s ceftriaksonom je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih z nagnjenostjo k alergijam, ker se preobčutljivostne reakcije pojavijo hitreje in potekajo bolj izrazito po intravenskem injiciranju (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v vseh stopnjah izraženosti, vse do anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.8).

Pri močno zmanjšanem delovanju ledvic, ki ga spremlja jetrna insuficienca, je potrebno zmanjšanje odmerka, kot je navedeno v poglavju 4.2.

V primeru da gre za sočasno zmanjšano delovanje ledvic in jeter obenem, je treba v rednih časovnih presledkih spremljati koncentracije ceftriaksona v serumu.

Ceftriaksona ne smemo mešati ali dajati skupaj z raztopinami ali izdelki, ki vsebujejo kalcij, tudi ne po drugih intravenskih poteh.

Raztopin ali izdelkov, ki vsebujejo kalcij, ne smemo dajati še 48 ur po zadnjem dajanju ceftriaksona.

Opisani so bili smrtni primeri reakcij z oborinami ceftriakson-kalcijeve soli v pljučih in ledvicah tako pri donošenih kot pri prezgodaj rojenih novorojenčkih. Nekateri so dobivali ceftriakson in raztopine, ki so vsebovale kalcij, ob različnem času ali po drugih intravenskih poteh (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije in poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Pomisliti je treba na možnost pomanjkanja vitamina K.

V primeru kronične terapije je potrebno redno kontrolirati krvno sliko.

Kot pri drugih cefalosporinih je lahko posledica dolgotrajnega jemanja ceftriaksona prekomerno razraščanje mikroorganizmov, ki so odporni na uporabljeno učinkovino (npr. enterococci in *Candida* spp.).

Zelo redko so poročali o vnetju trebušne slinavke. Pojavilo se je pri bolnikih z dejavniki tveganja za zastoj žolča/zgostitev žolča (usedlina), na primer pri predhodnem kirurškem zdravljenju, parenteralnem hranjenju ali hudem obolenju. Ni mogoče izključiti možnosti, da je razvoj usedlin v žolčniku med zdravljenjem povezan z jemanjem ceftriaksona.

Ceftriakson se lahko obarja v žolčniku in ledvicah in ga je potem mogoče zaznati kot sence na ultrazvoku (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride pri bolnikih katerekoli starosti, vendar je verjetneje pri dojenčkih in majhnih otrocih, ki glede na telesno maso običajno prejemajo večje odmerke. Pri otrocih se je treba izogibati odmerkov, ki so večji od 80 mg/kg telesne mase - razen pri meningitisu - zaradi povečanega tveganja da se v žolču pojavijo usedline. Nedvomnega dokaza o žolčnih kamnih ali akutnem vnetju žolčnika, ki bi se pojavili pri otrocih in dojenčkih, zdravljenih s ceftriaksonom, ni, za odpravljanje ceftriaksonske usedline v žolčniku pa se priporoča konzervativno zdravljenje.

Interakcije z raztopinami, ki vsebujejo kalcij

Opisani so bili primerih smrtnih reakcij zaradi obarjanja kalcijevega ceftriaksonata v pljučih in ledvicah nedonošenih in donošenih novorojenčkov, mlajših od 1 meseca.

Najmanj eden od njih je prejemal ceftriakson in kalcij ob različnem času in preko različnih intravenskih linij. V obstoječi strokovni literaturi ni poročil o potrjenih oborinah, ki nastanejo po intravenski aplikaciji, pri drugih bolnikih, razen pri novorojenčkih, zdravljenih s ceftriaksonom in raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali drugimi zdravili s kalcijem. *In vitro* študije so pokazale, da je pri novorojenčkih tveganje za nastanek oborine kalcijevega ceftriaksonata večje, kot pri drugih starostnih skupinah.

Pri bolnikih katerekoli starosti ceftriaksona ne smemo mešati oziroma ga aplicirati sočasno s katero koli intravensko raztopino, ki vsebuje kalcij, tudi če uporabimo različne intravenske linije ali različna mesta infundiranja.

Vendar pa lahko pri novorojenčkih, starejših od 28 dni, ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, apiciramo zaporedno, eno za drugo, če uporabimo infuzijske

linije na različnih mestih infundiranja ali če jih med posameznimi infuzijami zamenjamo ali temeljito speremo s fiziološko raztopino, da se izognemo nastanku oborine. Pri bolnikih, ki potrebujejo neprekinjeno infuzijo raztopin za popolno parenteralno prehrano (TPN – total parenteral nutrition), ki vsebujejo kalcij, lahko zdravstveno osebje razmisli o uporabi alternativnega protibakterijskega zdravljenja, ki ni povezano s podobnim tveganjem za nastanek oborine. Če ocenimo, da je uporaba ceftriaksona pri bolnikih, ki potrebujejo neprekinjeno parenteralno prehrano, nujno potrebna, lahko TPN raztopine in ceftriakson apliciramo sočasno, toda preko različnih infuzijskih linij in na različnih mestih. Infuzijo TPN raztopine lahko tudi prekinemo za čas infundiranja ceftriaksona in pri tem upoštevamo nasvet o spiranju infuzijskih linij med aplikacijo posameznih raztopin (glejte poglavja 4.3, 4.8, 5.2 in 6.2).

Aminoglikozidov in ceftriaksona ne smemo mešati v isti brizgi ali v perfuzijskih tekočinah (glejte poglavje 6.2).

Ceftriaksona, pripravljenega z lidokainom, nikoli ne smemo dajati:

- intravensko
- dojenčkom, mlajšim od 24 mesecev
- bolnikom, ki imajo srčni blok brez vstavljenega spodbujevalnika
- bolnikom s hudim srčnim popuščanjem.

Cefalosporini kot skupina težijo k temu, da se absorbirajo na površino membran rdečih krvničk in reagirajo s protitelesi, usmerjenimi proti zdravilu, tako da povzročijo pozitiven Coombsov test in občasno blago hemolitično anemijo. V zvezi s tem bi lahko prišlo do navzkrižne reakcije s penicilini.

Pri zdravljenju s ceftriaksonom so poročali tudi o driski, ki je povezana z jemanjem antibiotikov, kolitisu in psevdomembranskem kolitisu. Te diagnoze je treba upoštevati pri bolnikih, pri katerih se je pojavila driska med zdravljenjem ali kmalu po zdravljenju s ceftriaksonom. Če se med zdravljenjem pojavi huda in/ali krvava driska, je treba dajanje ceftriaksona prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi bolezni prebavil, zlasti kolitis, je treba ceftriakson uporabljati previdno.

Visoke intravenske odmerke ceftriaksona (> 1 g ali \geq 50 mg/kg telesne mase) je treba dajati počasi (najmanj 30 minut), da ne pride do visokih koncentracij v žolču.

Pri prezgodaj rojenih novorojenčkih dnevni odmerek ne sme presegati 50 mg/kg telesne mase, ker je njihov encimski sistem še nezrel.

Intramuskularne odmerke, ki presegajo 1 g, je treba razdeliti in injicirati na več kot eno mesto (glejte poglavje 6.6).

Natrij

Zdravilo Lendacin 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Lendacin 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 3,35 mmol (ali 77 mg natrija). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Lendacin 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 6,69 mmol (ali 154 mg natrija). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba bakteriostatičnih antibiotikov (kloramfenikol, tertaciklini) ni priporočljiva, ker lahko zavira delovanje baktericidnih antibiotikov, kot je ceftriakson, še posebno pri akutnih okužbah, ki jih spremlja hitra rast mikroorganizmov.

Ceftriakson / probenecid

Sočasno jemanje probenecida (1-2 g/dan) lahko zavira izločanje ceftriaksona z žolčem. V nasprotju z drugimi cefalosporini probenecid ne zavira tubulne sekrecije ceftriaksona.

Ceftriakson / hormonska kontracepcijska sredstva

Ceftriakson lahko neugodno vpliva na učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev. Zato je v času zdravljenja in še mesec dni po zdravljenju priporočljivo uporabljati dodatne, nehormonske ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Diklofenak zveča izločanje ceftriaksona z žolčem in zmanjša celotno izločanje v seču.

Laboratorijsko-diagnostični testi

Cefalosporini kot skupina težijo k temu, da se absorbirajo na površino membran rdečih krvničk in reagirajo s protitelesi, usmerjenimi proti zdravilu, tako da povzročijo pozitiven Coombsov test in občasno blago hemolitično anemijo. V zvezi s tem bi lahko prišlo do navzkrižne reakcije s penicilini.

Tako kot pri drugih antibiotikih so lahko tudi med zdravljenjem s ceftriaksonom testi za *galaktozemijo* lažno pozitivni. Tudi pri neencimskih metodah za določanje glukoze v seču so lahko rezultati lažno pozitivni. To lahko preprečimo tako, da glukozo v seču določamo s specifičnimi glukoze-oksidaznimi metodami.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi ceftriaksona pri nosečnicah. Ceftriakson prehaja skozi placento. Študije na živalih niso pokazale reproduktivne toksičnosti. Zaradi

pomanjkanja izkušenj je pri predpisovanju zdravila nosečnicam potrebna previdnost.

Ceftriakson se izloča v materino mleko v nizkih koncentracijah. Pri predpisovanju zdravila doječim materam je potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Čeprav ni podatkov, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji, je treba upoštevati možnost, da se lahko pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Redko so poročali o hudih neželenih učinkih pri nedonošenčkih in normalno donošenih novorojenčkih. Ti neželeni učinki so v nekaterih primerih povzročili smrt. Ti novorojenčki so bili zdravljeni z intravenskim ceftriaksonom in kalcijem. Nekateri izmed njih so prejeli ceftriakson in kalcij ob različnih časih in po različnih intravenskih linijah. V pljučih in ledvicah teh umrlih nedonošenčkov so opazili usedline ceftriakson - kalcijeve soli. Veliko tveganje za nastanek usedlin gre na račun majhnega volumna krvi pri novorojenčkih. Poleg tega je tudi razpolovni čas izločanja daljši kot pri odraslih.

Neželeni učinki so razvrščeni po naslednjih pogostnostih in padajoči resnosti: 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 $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: mikoza spolovil; superinfekcije z odpornimi mikroorganizmi

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: anemija (vključno s hemolitično anemijo), levkocitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija in eozinofilija

Zelo redki: agranulocitoza ($< 500/\text{mm}^3$), večinoma po desetih dnevih zdravljenja ali po skupnem odmerku 20 g ali več; motnje strjevanja krvi; opisano je bilo manjše podaljšanje protrombinskega časa.

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4), vročina, mrzlica, koprivnica

Bolezni živčevja

Redki: glavobol, omotičnost

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, slabost, stomatitis, glositis, bruhanje

Zelo redki: psevdomembranski enterokolitis (glejte poglavje 4.4), pankreatitis,

gastrointestinalne krvavitve

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Simptomatsko obarjanje ceftriakson-kalcijeve soli v žolčniku pri otrocih / reverzibilna holelitiaza pri otrocih. Ta motnja je pri odraslih redka (glejte spodaj).

Pogosti: Povečane koncentracije jetrnih encimov.

Redki: Poročali so o nenormalnih izvidih ultrazvoka žolčnika bolnikov, zdravljenih s ceftriaksonom; nekateri od njih so imeli tudi simptome bolezni žolčnika.

Nenormalni ultrazvočni izvidi so pokazali odmev brez akustične sence, ki nakazuje žolčno oborino, ali pa odmev z akustično senco, ki se lahko napačno interpretira kot žolčni kamni. Kemično je senca, ki jo pokaže ultrazvok, pretežno ceftriakson-kalcijeva sol. Senca je prehodna in izgine, če zdravljenje prekinemo in uvedemo konzervativne ukrepe. Zato je treba jemanje ceftriaksona prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvijejo znaki in simptomi, ki kažejo na bolezen žolčnika, in/ali pri ultrazvočnih izvidih, ki so opisani zgoraj. Tveganje za nastanek žolčnih oborin se lahko poveča, če traja zdravljenje dlje kot 14 dni, pri ledvični odpovedi, dehidraciji ali hranjenju izključno po parenteralni poti. Poročali so tudi o posameznih primerih vnetja trebušne slinavke, čeprav vzročne povezave s ceftriaksonom niso dokazali (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni kože in podkožja

Občasni: eksantem, alergijski dermatitis, izpuščaji, srbenje, edem, multiformni eritem

Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Bolezni sečil

Redki: oligurija, povečanje koncentracije serumskega kreatinina, oborine v ledvicah pri pediatričnih bolnikih

Zelo redki: lahko pride do hematurije.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: flebitis po intravenskem dajanju. To težavo je mogoče zmanjšati s počasnim injiciranjem, ki naj traja od dveh do štirih minut; intramuskularno injiciranje ceftriaksona brez lidokaina je boleče.

Preiskave

Lahko se pojavi glukozurija.

Pri nedonošenih in donošenih novorojenčkih (starih <28 dni), ki so intravensko prejeli ceftriakson in kalcij, so redko poročali o hudih in v nekaterih primerih usodnih neželenih učinkih. Pri obdukciji tkiv so v pljučih in ledvicah opazili oborino kalcijevega ceftriaksonata.

Veliko tveganje za nastanek oborin pri novorojenčkih je posledica majhnega volumna krvi in daljšega razpolovnega časa ceftriaksona v primerjavi z odraslimi (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikih odmerkih parenteralnih cefalosporinov se lahko pojavijo krči. Na osnovi profila neželenih učinkov lahko pričakujemo tudi pojav gastrointestinalnih simptomov.

Zdravljenje

Za ukrepanje pri prevelikem odmerjanju ceftriaksona ni na razpolago specifičnih informacij. Izvajati je treba splošne podporne ukrepe, v primeru krčev pa razmisliti o antikonvulzivnem zdravljenju. Ceftriaksona se ne odstranjuje s hemodializo ali peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi betalaktamski antibiotiki, Cefalosporini tretje generacije

Oznaka ATC: J01DD04

Ceftriakson je polsintetični cefalosporinski antibiotik tretje generacije za parenteralno uporabo. Baktericidno deluje na številne po Gramu negativne in pozitivne bakterije.

Baktericidno delovanje ceftriaksona je posledica zaviranja sinteze bakterijske celične stene.

Orientacijske referenčne vrednosti

Po NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) so bile v letu 2002 za ceftriakson opredeljene naslednje orientacijske referenčne vrednosti MIC ($\mu\text{g/ml}$) (S: občutljivi (susceptible), I: srednje občutljivi (intermediate), R: odporni (resistant)):

	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. in druge ne-Enterobacteriaceae	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 8	16-32	≥ 64
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 2		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitični vzorec)	$\leq 0,5$	1	≥ 2

<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ne-meningitični vzorec)	≤ 1	2	≥ 4
<i>Streptococcus viridans</i>	≤ 1	2	≥ 4

Občutljivost

Pojevnost rezistence se pri izbranih vrstah lahko spreminja glede na zemljepisno lego in čas, zato je zaželeno poznavanje lokalne odpornosti, posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb.

Po potrebi poiščite strokovni nasvet, kadar je zaradi lokalne odpornosti vsaj nekaj vrst okužb, pri katerih je koristnost zdravila vprašljiva.

Vrste

Občutljive

Grampozitivni aerobi

Staphylococcus spp., koagulaza negativni

*Staphylococcus aureus**

Streptococcus spp.

*Streptococcus pyogenes**

Streptococci skupine B (vklj. s *Streptococcus agalactiae*)

*Streptococcus pneumoniae**

Viridans Streptococci*

Gramnegativni aerobi

Citrobacter spp.

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Klebsiella spp.

*Klebsiella pneumoniae**

*Klebsiella oxytoca**

*Moraxella catarrhalis**

Morganella morganii

*Neisseria gonorrhoeae**

*Neisseria meningitidis**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

Salmonella spp.

Serratia spp.

Serratia marcescens

Shigella spp.

Srednje občutljive

Grampozitivni aerobi

*Staphylococcus epidermidis**

Gramnegativni aerobi

Enterobacter spp.

*Enterobacter aerogenes**

*Enterobacter cloacae**

Odporne

Grampozitivni aerobi

Enterococcus spp.

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Meticilin rezistentni *Staphylococcus* spp.

Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

Grampozitivni anaerobi

Clostridium difficile

Gramnegativni aerobi

Aeromonas spp.

Achromobacter spp.

Acinetobacter spp.

Alcaligenes spp.

Flavobacterium spp.

Legionella spp.

*Proteus vulgaris**

Pseudomonas spp.

Pseudomonas aeruginosa

Anaerobi

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

Drugi

Chlamydia

Mycobacteria

Mycoplasma

Rickettsia spp.

* Klinična učinkovitost je bila dokazana za občutljive izolate pri odobrenih kliničnih indikacijah.

Druge informacije: Meticilin in oksacilin rezistentni stafilokoki (MRSA) so odporni na vse trenutno razpoložljive β -laktamske antibiotike, vključno s ceftriaksonom.

Na penicilin odporni *Streptococcus pneumoniae* je navzkrižno odporen na cefalosporine, kot je ceftriakson.

Sevi *Klebsiella* spp. in *Escherichia coli*, ki tvorijo ESBL (beta laktamaza z razširjenim spektrom delovanja), so lahko klinično odporni na zdravljenje s cefalosporini kljub navidezni občutljivosti in vitro in jih je treba upoštevati kot odporne.

Nekateri sevi (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella* spp., *Serratia* spp. in *Providencia* spp.) proizvajajo inducibilne kromosomsko kodirane cefalosporinaze. Posledica indukcije ali stabilnega zaviranja teh kromosomskih beta laktamaz med ali pred izpostavljenostjo cefalosporinom je odpornost na vse trenutno razpoložljive cefalosporine. Uporaba ceftriaksona pri okužbah, ki jih povzročajo ti patogeni mikroorganizmi, ni priporočljiva, še posebej, če so na voljo druge možnosti.

Odpornost

Ceftriakson lahko deluje na mikroorganizme, ki tvorijo nekatere vrste beta laktamaz, na primer TEM-1. Inaktivirajo pa ga beta laktamaze, ki lahko učinkovito hidrolizirajo cefalosporine, kot so mnoge beta laktamaze z razširjenim spektrom in kromosomske cefalosporinaze, npr. encimi vrste AmpC.

Ni mogoče pričakovati, da bo ceftriakson učinkoval proti večini bakterij z beljakovinami, ki vežejo penicilin in imajo zmanjšano afiniteto za betalaktamska zdravila. Odpornost se prav tako lahko doseže z bakterijsko neprepustnostjo ali z bakterijskimi črpalkami za odplavljanje zdravila. V istem organizmu je lahko prisoten več kot eden od teh štirih načinov rezistence.

Ceftriakson se po intramuskularni uporabi dobro resorbira in doseže visoko serumsko koncentracijo. V skoraj vsa tkiva in cerebrospinalno tekočino prodira dobro in hitro, še posebej, kadar so možganske ovojnice vnete.

30 do 60 odstotkov ceftriaksona se iz organizma izloči v aktivni obliki in sicer skozi ledvice, preostalo pa z žolčem v blato.

Zaradi dolge biološke razpolovne dobe (povprečno osem ur) je 24 ur po odmerku antibiotika njegova koncentracija večja od minimalne inhibicijske koncentracije za večino povzročiteljev okužb in ga zato lahko dajemo samo enkrat na dan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski uporabi enega odmerka (0,5 g) ceftriaksona doseže plazemsko koncentracijo 79 mikrogramov/ml, po odmerku 2 g pa 255 mikrogramov/ml.

Po intramuskularnem injiciranju odmerka zdravila je njegova plazemska koncentracija največja čez dve do tri ure po. Največja koncentracija je za polovico manjša kot po intravenski uporabi.

AUC je po intravenskem in intramuskularnem vbrizganju zdravila enaka, kar kaže na popolno biološko uporabnost intramuskularno danega zdravila.

Pri ponavljajočem se odmerjanju ceftriaksona na 12 ur so opazili, da se ga 33 do 44 odstotkov akumulira, pri 24-urnem odmerjanju pa le 8 do 11 odstotkov. Pol manjša MIK pri 24-urnem odmerjanju v primerjavi z 12-urnim je še vedno precej večja od MIK večine občutljivih mikroorganizmov.

Razporeditev

Na plazemske beljakovine se veže precej ceftriaksona (85-95 %); veže se predvsem na albumin.

Ceftriakson prehaja v številna tkiva in tkivne tekočine: pljuča, plevralno tekočino, mandlje, sluznico srednjega ušesa in nosno sluznico, srčno mišico, osrčnik, mediastinum, prostato, žolč, miometrij, jajčnike, kosti, sinovijsko tekočino, možganovino. Prehaja skozi placento ter se v zelo majhnih koncentracijah izloča v materino mleko.

Ceftriakson prehaja v likvor, kjer doseže četrtno plazemske koncentracije. Pri bakterijskem meningitisu prehaja najbolje na začetku bolezni, ko je vnetje na vrhuncu, največjo koncentracijo pa doseže po šestih urah.

Presnova

Pri izločanju skozi žolčne poti se del ceftriaksona v črevesnem lumnu presnovi s pomočjo mikroorganizmov v neaktivne presnovke.

Izločanje

Izločanje v ledvicah poteka večinoma z glomerulno filtracijo, v seč se izloči več kot polovica zdravila v nespremenjeni obliki, preostalo pa v obliki neaktivnih presnovkov z žolčem v blato.

Vpliv starosti na farmakokinetiko ceftriaksona

Pri novorojencih se večji del ceftriaksona zaradi nerazvitega biliarnega sistema izloča skozi ledvice; očistek je tudi v celoti manjši in razpolovna doba podaljšana. Po prvem mesecu življenja se vrednosti približajo vrednostim pri odraslih.

Celotne farmakokinetične spremembe pri starejših in bolnikih z ledvično oz. jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi odraslimi ljudmi majhne, zato odmerkov do 2 g ni treba prilagajati.

Farmakokinetika in posebni klinični primeri

V prvem tednu življenja se 80% odmerka izloči z urinom; v obdobju prvega meseca se ta odstotek zmanjša na vrednosti podobne tistim pri odraslih. Pri dojenčkih, starih manj kot 8 dni je povprečen razpolovni čas izločanja običajno dva do trikrat daljši kot pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Za intramuskularno uporabo

Lidokain: glejte informacije o izdelku za raztopine lidokaina

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožnih snovi ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine, ki vsebujejo ceftriakson, se ne smejo mešati ali se dodajati k drugim učinkovinam. Določenih raztopin, ki vsebujejo kalcij (npr. Ringerjeva ali Hartmannova raztopina), se ne sme uporabljati za rekonstitucijo praška za raztopine, ki vsebuje ceftriakson ali za nadaljnje redčenje za intravensko aplikacijo, ker se lahko pojavi oborina. Ceftriaksona ne smemo mešati ali aplicirati sočasno z raztopinami, ki vsebujejo kalcij (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 4.8).

Aminoglikozidov in ceftriaksona ne smemo mešati v isti brizgi ali v perfuzijskih tekočinah.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljena raztopina je uporabna 6 ur, če se jo hrani pri temperaturi do 25 °C, in 24 ur, če se jo hrani v hladilniku (2 do 8 °C).

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viale (brezbarvno, cevno steklo I hidrolitske skupine) s čepom (klorbutil kavčuk, sive barve) in zaporko (lonček: Al legura, zunanja in notranja stran lakirana ter plastični pokrovček: polipropilen), škatlice z 1, 5, 10 ali 50 vialami s praškom za raztopino za injiciranje/infundiranje z 250 mg ceftriaksona v obliki natrijevega ceftriaksonata.

Viale (brezbarvno, cevno steklo I hidrolitske skupine) s čepom (klorbutil kavčuk, sive barve) in zaporko (lonček: Al legura, zunanja in notranja stran lakirana ter plastični pokrovček: polipropilen), škatlice z 1, 5, 10 ali 50 vialami s praškom za raztopino za injiciranje/infundiranje z 1 g ceftriaksona v obliki natrijevega ceftriaksonata

Viale (brezbarvno, cevno steklo I hidrolitske skupine) s čepom (klorbutil kavčuk, sive barve) in zaporko (lonček: Al legura, zunanja in notranja stran lakirana ter plastični pokrovček: polipropilen), škatlice z 1, 5, 10 ali 50 vialami s praškom za raztopino za injiciranje/infundiranje z 2 g ceftriaksona v obliki natrijevega ceftriaksonata.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ceftriaksona ne smemo mešati v isti brizgi z drugimi zdravili, razen z 1-% raztopino lidokainijevega klorida (samo za intramuskularno injiciranje).

Pri rekonstituciji Lendacina ne smemo uporabljati raztopin, ki vsebujejo kalcij, kot sta Ringerjeva raztopina ali Hartmannova raztopina, ker lahko pride do tvorbe delcev.

Ceftriakson se uporablja intramuskularno, v obliki intravenske bolus injekcije ali v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 30 minut.

Pri intramuskularni uporabi se raztopi 250 mg ceftriaksona v 2 ml enoodstotne raztopine lidokaina oz. 1 g v 3,5 ml prav tako enoodstotne raztopine lidokaina; injekcijo se zapiči globoko v zadnjično mišico. Če je odmerek večji kot 1 g, se priporoča uporaba na dveh mestih.

Pri intravenski uporabi se raztopi 250 mg ceftriaksona v 5 ml vode za injekcije oziroma 1 g v 10 ml vode za injekcije; injicira se neposredno v veno – počasi, 2 do 4 minute.

Za intravensko infundiranje se raztopi 2 g ceftriaksona v 40 ml ene od infuzijskih raztopin, ki ne vsebuje kalcija (0,45- ali 0,9-odstotni natrijev klorid, 2,5-, 5- ali 10-odstotna glukoza, 5-odstotna levuloza, 6-odstotni dekstran v glukozi). Infuzijo se daje najmanj 30 minut.

Rekonstituirane raztopine je treba vizualno pregledati. Uporabiti smemo samo bistre raztopine, ki ne vsebujejo vidnih delcev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-300/08, 5363-I-301/08, 5363-I-302/08, 5363-I-303/08, 5363-I-304/08,
5363-I-305/08, 5363-I-306/08, 5363-I-307/08, 5363-I-308/08, 5363-I-309/08,
5363-I-310/08, 5363-I-311/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

27. 2. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 9. 2010