

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ceftriakson AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 1 g ceftriaksona u obliku ceftriaksonnatrija.

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 2 g ceftriaksona u obliku ceftriaksonnatrija.

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži približno 82,8 mg (3,6 mmol) natrija.

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži približno 165,6 mg (7,2 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

pH i osmolalnost:

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Otopalo	pH	Osmolalnost (mOsmol/kg)
3,5 mL 1% lidokain	6,79	1027
10 mL VZI*	6,83	385
10 mL VZI* + 10 mL VZI*	6,77	213

*voda za injekciju

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Otopalo	pH	Osmolalnost (mOsmol/kg)
3,5 mL 1% lidokain	6,79	1027
10 mL VZI*	6,83	385
10 mL VZI* + 10 mL VZI*	6,77	213

*voda za injekciju

Bjelkasti do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ceftriakson AptaPharma je indiciran za liječenje niže navedenih infekcija u odraslih, adolescenata i djece, uključujući novorođenčad (od poroda):

- bakterijski meningitis
- izvanbolnički stečene pneumonije
- bolnički stečene pneumonije
- akutni otitis media
- intraabdominalne infekcije
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- infekcije kostiju i zglobova
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- gonoreja
- sifilis
- bakterijski endokarditis

Ceftriakson AptaPharma se može koristiti:

- za liječenje akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti u odraslih
- za liječenje diseminirane lajmske borelioze (rane (stadij II) i kasne (stadij III)) u odraslih, adolescenata i djece, uključujući novorođenčad stariju od 15 dana
- za prijeoperacijsku profilaksu infekcija na mjestu kirurškog zahvata
- u liječenju bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
- u liječenju bolesnika s bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Ceftriakson treba primjenjivati zajedno s drugim antibioticima uvijek kada se mogući raspon bakterijskih uzročnika ne poklapa sa spektrom djelovanja ceftriaksona (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je pridržavati se prihvaćenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza ovisi o težini, osjetljivosti uzročnika, mjestu i vrsti infekcije, kao i o dobi, te jetrenoj i bubrežnoj funkciji bolesnika.

Doze preporučene u slijedećim tablicama su doze koje se općenito preporučuju u navedenim indikacijama. U izuzetno teškim slučajevima treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina (≥ 50 kg)

Doza ceftriaksona*	Učestalost primjene**	Indikacije
1-2 g	jedanput na dan	izvanbolnički stečena pneumonija
		akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti
		intraabdominalne infekcije
		komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
2 g	jedanput na dan	bolnički stečena pneumonija
		komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kosti i zglobova

2-4 g	jedanput na dan	liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
		bakterijski endokarditis
		bakterijski meningitis

* U slučaju dokumentirane bakterijemije treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

** Ako se primjenjuju doze veće od 2 g na dan, može se razmotriti primjena lijeka dvaput dnevno (svakih 12 sati).

Indikacije za odrasle i adolescente starije od 12 godina (≥ 50 kg) kod kojih su potrebni posebni režimi doziranja:

Akutni otitis media

Može se dati jedna intramuskularna doza lijeka Ceftriakson AptaPharma od 1-2 g. Ograničeni podaci ukazuju na to da u bolesnika s teškim oblikom bolesti ili u onih u kojih prethodno liječenje nije bilo uspješno, može biti djelotvorna primjena lijeka Ceftriakson AptaPharma u intramuskularnoj dozi od 1-2 g na dan tijekom 3 dana.

Prijeoperacijska profilaksa infekcija na mjestu kirurškog zahvata

Jednokratna doza od 2 g prije kirurškog zahvata.

Gonoreja

Jednokratna doza od 500 mg intramuskularno.

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 500 mg do 1 g jedanput na dan, koje se u slučaju neurosifilisa povećavaju na 2 g jedanput na dan, u trajanju od 10-14 dana. Preporuke za doziranje u liječenju sifilisa, uključujući neurosifilis, temelje se na ograničenim podacima. U obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Diseminirana lajmska boreliozna (rana [stadij II] i kasna [stadij III])

2 g jedanput na dan tijekom 14-21 dana. Preporučeno trajanje liječenja je različito pa u obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad, dojenčad i djeca u dobi od 15 dana do 12 godina (< 50 kg)

U djece tjelesne težine 50 kg ili više treba primjenjivati uobičajene doze za odrasle i adolescente.

Doza ceftriaksona*	Učestalost primjene**	Indikacije
50-80 mg/kg	jedanput na dan	intraabdominalne infekcije
		komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
		izvanbolnički stečena pneumonija
		bolnički stečena pneumonija
50-100 mg/kg (maks. 4 g)	jedanput na dan	komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kosti i zglobova

		liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
80-100 mg/kg (maks. 4 g)	jedanput na dan	bakterijski meningitis
100 mg/kg (maks. 4 g)	jedanput na dan	bakterijski endokarditis

* U slučaju dokumentirane bakterijemije treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

** Ako se primjenjuju doze veće od 2 g na dan, može se razmotriti primjena lijeka dvaput dnevno (svakih 12 sati).

Indikacije za novorođenčad, dojenčad i djecu u dobi od 15 dana do 12 godina (< 50 kg) kod kojih su potrebni posebni režimi doziranja:

Akutni otitis media

Za početno liječenje akutnog otitisa media može se primijeniti jedna intramuskularna doza lijeka Ceftriakson AptaPharma od 50 mg/kg. Ograničeni podaci pokazuju da u djece s teškim oblikom bolesti ili u djece u kojih početno liječenje nije bilo uspješno, može biti djelotvorna primjena lijeka Ceftriakson AptaPharma u intramuskularnoj dozi od 50 mg/kg na dan tijekom 3 dana.

Prijeoperacijska profilaksa infekcija na mjestu kirurškog zahvata

Jednokratna doza od 50-80 mg/kg prije kirurškog zahvata.

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 75-100 mg/kg (maks.4 g) jedanput na dan tijekom 10-14 dana. Preporuke za doziranje u liječenju sifilisa, uključujući neurosifilis, temelje se na vrlo ograničenim podacima. U obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Diseminirana lajmska borelijoza (rana [stadij II] i kasna [stadij III])

50 –80 mg jedanput na dan tijekom 14-21 dana. Preporučeno trajanje liječenja je različito pa u obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Novorođenčad u dobi od 0-14 dana

Ceftriakson AptaPharma je kontraindiciran u nedonoščadi čija je postmenstrualna dob ispod 41 tjedna (gestacijska dob + kronološka dob).

Doza ceftriaksona*	Učestalost liječenja	Indikacije
20-50 mg/kg	jedanput na dan	intraabdominalne infekcije
		komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
		komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
		izvanbolnički stečena pneumonija
		bolnički stečena pneumonija
		infekcije kosti i zglobova

		liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
50 mg/kg	jedanput na dan	bakterijski meningitis bakterijski endokarditis

* U slučaju dokumentirane bakterijemije treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

Ne smije se premašiti maksimalna dnevna doza od 50 mg/kg.

Indikacije za novorođenčad u dobi od 0-14 dana u koje su potrebni posebni režimi doziranja:

Akutni otitis media

Za početno liječenje akutnog otitisa media može se primijeniti jedna intramuskularna doza ceftriaksona od 50 mg/kg.

Prijeoperacijska profilaksa infekcija na mjestu kirurškog zahvata

Jednokratna doza od 20-50 mg/kg prije kirurškog zahvata.

Sifilis

Obično se preporučuje doza od 50 mg/kg jedanput na dan tijekom 10-14 dana. Preporuke za doziranje u liječenju sifilisa, uključujući neurosifilis, temelje se na vrlo ograničenim podacima. U obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Trajanje terapije

Trajanje terapije varira ovisno o tijeku bolesti. Kao i kod drugih antibiotika, primjenu ceftriaksona treba nastaviti još 48-72 sata nakon što bolesnik postane afebrilan ili se utvrdi postizanje eradikacije bakterija.

Starije osobe

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati preporučene doze za odrasle ako su im bubrežna i jetrena funkcija zadovoljavajuće.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagodbom doze u slučaju blagog ili umjerenog oštećenja jetrene funkcije ako bubrežna funkcija nije oštećena.

Nema podataka ispitivanja bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebno prilagođavati dozu ceftriaksona ako jetrena funkcija nije oštećena. Samo u slučajevima preterminalnog zatajenja bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) doza ceftriaksona ne smije biti veća od 2 g na dan.

U bolesnika na dijalizi nije potrebna primjena dodatnih doza nakon dijalize. Ceftriakson se ne uklanja peritonejskom dijalizom niti hemodijalizom. Preporučuje se pomno klinički nadzirati sigurnost primjene i djelotvornost lijeka.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene i bubrežne funkcije

U bolesnika koji imaju i tešku bubrežnu i tešku jetrenu insuficijenciju preporučuje se pomno klinički nadzirati sigurnost primjene i djelotvornost lijeka.

Način primjene

Intravenska primjena

Ceftriakson AptaPharma može se primijeniti intravenskom infuzijom tijekom najmanje 30 minuta (preporučeni put primjene) ili sporom intravenskom injekcijom tijekom najmanje 5 minuta. Intravensku intermitentnu injekciju treba primjenjivati tijekom najmanje 5 minuta, po mogućnosti u veće vene. Intravenske doze od 50 mg/kg ili više u dojenčadi i djece u dobi do 12 godina treba primjenjivati infuzijom. U novorođenčadi, intravenske doze treba primjenjivati tijekom najmanje 60 minuta kako bi se smanjio mogući rizik od bilirubinske encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Intramuskularnu primjenu treba razmotriti kada lijek nije moguće primijeniti intravenski ili kada je intravenski put primjene manje prikladan za bolesnika. Za doze veće od 2 g mora se koristiti intravenska primjena

Ceftriakson je kontraindiciran u novorođenčadi (≤ 28 dana) ako im je potrebno (ili se očekuje da će im biti potrebno) liječenje intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcij, poput parenteralne prehrane, zbog rizika od precipitacije ceftriaksona i kalcija (vidjeti dio 4.3).

Otopine koji sadrže kalcij (npr. Ringerova otopina ili Hartmannova otopina) ne smiju se koristiti za rekonstituciju bočica ceftriaksona niti za daljnje razrjeđivanje rekonstituirane bočice za intravensku primjenu jer može doći do precipitacije. Do precipitacije ceftriaksona i kalcija može doći i kada se ceftriakson miješa s otopinama koje sadrže kalcij u istoj intravenskoj liniji. Stoga se ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij ne smiju miješati niti istodobno primjenjivati (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 6.2).

Za prijeoperacijsku profilaksu infekcija na mjestu kirurškog zahvata ceftriakson treba primijeniti 30-90 minuta prije kirurškog zahvata.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Intramuskularna primjena

Ceftriakson AptaPharma treba injicirati dubokom intramuskularnom injekcijom u relativno velik mišić, ali na jednom se mjestu ne smije injicirati više od 1 g.

Ako se kao otapalo koristi lidokain, dobivena otopina nikada se ne smije primijeniti intravenski (vidjeti dio 4.3). Treba uzeti u obzir informacije sadržane u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (peniciline, monobaktame i karbapeneme) u anamnezi.

Ceftriakson je kontraindiciran u:

- nedonoščadi postmenstrualne dobi do 41 tjedna (gestacijska dob + kronološka dob)*
- terminske novorođenčadi (u dobi do 28 dana):
 - s hiperbilirubinemijom, žuticom, ili koji imaju hipoalbuminemiju ili acidozu, jer su to stanja kod kojih postoji vjerojatnost poremećaja u vezanju bilirubina*
 - kojoj je potrebno (ili se očekuje da će im biti potrebno) intravensko liječenje kalcijem ili infuzijama koje sadrže kalcij, zbog rizika od precipitacije ceftriaksona i soli kalcija (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 6.2).

**In vitro* ispitivanja pokazala su da ceftriakson može izmjestiti bilirubin s mjesta njegova vezivanja za albumin u serumu, što može dovesti do rizika od bilirubinske encefalopatije u tih bolesnika.

Prije intramuskularne injekcije ceftriaksona moraju se isključiti kontraindikacije za primjenu lidokaina kada se kao otapalo koristi otopina lidokaina (vidjeti dio 4.4). Vidjeti informacije sadržane u sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain, osobito kontraindikacije.

Otopine ceftriaksona koje sadrže lidokain nikada se ne smiju primijeniti intravenski.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih drugih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti koje su ponekad imale smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Reakcije preosjetljivosti mogu se razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). U slučaju teških reakcija preosjetljivosti mora se odmah prekinuti primjena ceftriaksona i uvesti odgovarajuće mjere hitnog liječenja. Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik u anamnezi teške reakcije preosjetljivosti na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih lijekova. Potreban je oprez kada se ceftriakson primjenjuje u bolesnika koji su prethodno imali blage reakcije preosjetljivosti na druge beta-laktamske lijekove.

Kod liječenja ceftriaksonom prijavljene su teške kožne nuspojave (Stevens- Johnsonov sindrom ili Lyellov sindrom/toksična epidermalna nekroliza te reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*]), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne; međutim, učestalost tih nuspojava nije poznata (vidjeti dio 4.8).

Interakcija s proizvodima koji sadrže kalcij

Opisani su slučajevi smrtonosnih reakcija na precipitate ceftriakson-kalcij u plućima i bubrezima kod nedonoščadi i terminske novorođenčadi mlađe od 1 mjeseca. Barem jedno od njih primilo je ceftriakson i kalcij u različito vrijeme i kroz različite intravenske linije. Među dostupnim znanstvenim podacima nema izvješća o potvrđenim intravaskularnim precipitacijama u bolesnika, osim novorođenčadi, liječenih ceftriaksonom i otopinama koje sadrže kalcij ili bilo kojim drugim proizvodima koji sadrže kalcij. *In vitro* ispitivanja pokazala su da u novorođenčadi postoji povećan rizik od precipitacije ceftriakson-kalcij u usporedbi s drugim dobnim skupinama.

Neovisno o dobi bolesnika, ceftriakson se ne smije miješati niti primjenjivati istodobno s drugim intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, čak niti putem različitih infuzijskih linija ili na različitim mjestima primjene infuzije. Međutim, u bolesnika starijih od 28 dana ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij mogu se primjenjivati jedna nakon druge ako se primjenjuju infuzijskim linijama na različitim mjestima ili ako se infuzijske linije zamijene ili temeljito isperu između dviju infuzija fiziološkom otopinom kako bi se izbjegla precipitacija. U bolesnika kojima je potrebna kontinuirana infuzija otopina za potpunu parenteralnu prehranu koje sadrže kalcij, zdravstveni djelatnici mogu razmotriti primjenu drugih antibiotika koji ne nose sličan rizik od precipitacije. Ako se primjena ceftriaksona smatra neophodnom u bolesnika kojima je potrebna kontinuirana prehrana, otopine za potpunu parenteralnu prehranu i ceftriakson mogu se primjenjivati istodobno, ali kroz različite infuzijske linije i na različitim mjestima. Druga mogućnost je prekinuti infuziju otopine za potpunu parenteralnu prehranu tijekom infuzije ceftriaksona te isprati infuzijske linije između primjene tih dviju otopina (vidjeti dijelove 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ceftriakson AptaPharma u novorođenčadi, dojenčadi i djece ustanovljene su za doze opisane u dijelu 'Doziranje i način primjene' (vidjeti dio 4.2). Ispitivanja su

pokazala da ceftriakson, kao i neki drugi cefalosporini, može izmjestiti bilirubin s mjesta njegova vezivanja za albumin u serumu.

Ceftriakson AptaPharma je kontraindiciran u nedonoščadi i novorođenčadi rođene u terminu u koje postoji rizik od razvoja bilirubinske encefalopatije (vidjeti dio 4.3).

Imunološki posredovana hemolitička anemija

U bolesnika koji su primali antibiotike iz skupine cefalosporina, uključujući ceftriakson, primijećena je imunološki posredovana hemolitička anemija (vidjeti dio 4.8). Teški slučajevi hemolitičke anemije, uključujući smrtno slučajeve, prijavljeni su tijekom liječenja i djece i odraslih.

Ako se tijekom liječenja ceftriaksonom u bolesnika razvije anemija, treba razmotriti dijagnozu anemije uzrokovane ceftriaksonom te prekinuti liječenje ceftriaksonom dok se ne utvrdi etiologija.

Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja treba redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku.

Kolitis/prekomjeren rast neosjetljivih mikroorganizama

Kolitis povezan s primjenom antibiotika i pseudomembranski kolitis prijavljeni su kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući ceftriakson, a težinom mogu varirati od blagih do opasnih po život. Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene ceftriaksona pojavi proljev (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti prekid liječenja ceftriaksonom i uvođenje specifičnog liječenja protiv *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Kao i kod drugih antibiotika, moguća je pojava superinfekcija neosjetljivim mikroorganizmima.

Teška bubrežna i jetrena insuficijencija

U slučaju teške bubrežne i jetrene insuficijencije preporučuje se pomno klinički nadzirati sigurnost primjene i djelotvornost lijeka (vidjeti dio 4.2).

Interferencija sa serološkim testovima

Može doći do interferencije s Coombsovim testovima jer ceftriakson može izazvati lažno pozitivan nalaz. Ceftriakson AptaPharma također može izazvati lažno pozitivan nalaz testa na galaktozemiju (vidjeti dio 4.8).

Neenzimske metode određivanja glukoze u mokraći mogu dati lažno pozitivne nalaze. Tijekom liječenja lijekom Ceftriakson AptaPharma glukozu u mokraći treba određivati enzimskim metodama (vidjeti dio 4.8).

Prisutnost ceftriaksona može lažno sniziti vrijednosti glukoze u krvi dobivene mjerenjem određenim glukometrima. Molimo pogledajte uputstva za upotrebu svakog uređaja. Potrebno je primijeniti druge metode mjerenja ukoliko se smatra potrebnim.

Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničen spektar antibakterijskog djelovanja pa možda neće biti prikladan kao monoterapija za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ako patogen već nije potvrđen (vidjeti dio 4.2). U slučaju polimikrobnih infekcija, kod kojih suspektni patogeni uključuju mikroorganizme rezistentne na ceftriakson, treba razmotriti primjenu još jednog antibiotika.

Primjena lidokaina

Ako se kao otapalo koristi otopina lidokaina, otopine ceftriaksona smiju se primijeniti samo intramuskularnom injekcijom.

Prije primjene moraju se razmotriti kontraindikacije za primjenu lidokaina, upozorenja i druge relevantne informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain (vidjeti dio 4.3). Otopina lidokaina nikada se ne smije primijeniti intravenski.

Žučni kamenci

Ako se na ultrazvuku vide zasjenjenja, treba razmotriti mogućnost da se radi o precipitatima ceftriakson-kalcija. Na ultrazvuku žučnog mjehura ponekad se primijete zasjenjenja (koja se ponekad pogrešno očitaju kao žučni kamenci) i to češće kod primjene doza ceftriaksona od 1 g na dan i više. Osobit oprez potreban je u pedijatrijskoj populaciji. Ti precipitati nestaju nakon prekida liječenja ceftriaksonom. Precipitati ceftriakson-kalcija rijetko su bili povezani sa simptomima. U simptomatskim se slučajevima preporučuje konzervativno nekirurško liječenje, a liječnik treba razmotriti i prekid liječenja ceftriaksonom na temelju specifične ocjene omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.8).

Zastoj žuči

U bolesnika liječenih ceftriaksonom prijavljeni su slučajevi pankreatitisa, koji bi mogli biti posljedica opstrukcije žučnih vodova (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika imala je faktore rizika za zastoj žuči i nastanka taloga u žučnom mjehuru, npr. prethodno veće liječenje, tešku bolest i potpunu parenteralnu prehranu. Ne može se isključiti mogućnost da je okidač ili kofaktor bilijarna precipitacija povezana s ceftriaksonom.

Bubrežni kamenci

Prijavljeni su slučajevi nefrolitijaze, koja je reverzibilna po prekidu liječenja ceftriaksonom (vidjeti dio 4.8). U simptomatskim slučajevima treba napraviti ultrazvučnu pretragu. U bolesnika koji u anamnezi imaju nefrolitijazu ili hiperkalcemiju, liječnik mora razmotriti primjenu lijeka na temelju specifične ocjene omjera koristi i rizika.

Jarisch-Herxheimerova reakcija (JHR)

U nekih bolesnika s infekcijom uzrokovanom spirohetama može se ubrzo nakon početka liječenja ceftriaksonom javiti Jarisch-Herxheimerova reakcija (JHR). JHR je obično samoograničavajuća reakcija, no može se i zbrinuti simptomatskim liječenjem. U slučaju nastupa takve reakcije ne treba prekinuti liječenje antibioticima.

Encefalopatija

Uz primjenu ceftriaksona prijavljena je encefalopatija (vidjeti dio 4.8.), osobito u bolesnika starije dobi s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.) ili s poremećajima središnjeg živčanog sustava. Ako se sumnja na encefalopatiju povezanu s ceftriaksonom (npr. smanjena razina svijesti, promijenjeno mentalno stanje, mioklonus, konvulzije), potrebno je razmotriti prekid primjene ceftriaksona.

Natrij

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 82,8 mg natrija po dozi od 1 g što odgovara 4,15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 165,6 mg natrija po dozi od 2 g što odgovara 8,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Otopine koje sadrže kalcij, poput Ringerove otopine ili Hartmannove otopine, ne smiju se koristiti za rekonstituciju lijeka Ceftriakson AptaPharma bočica niti za daljnje razrjeđivanje rekonstituirane bočice za intravensku primjenu jer može doći do stvaranja precipitata. Do precipitacije ceftriakson-

kalcij može doći i kada se ceftriakson miješa s otopinama koje sadrže kalcij u istoj intravenskoj liniji. Ceftriakson se ne smije primjenjivati istodobno s intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcij, poput parenteralne prehrane putem Y katetera. Međutim, u bolesnika osim nedonoščadi ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij mogu se primjenjivati jedna nakon druge ako se infuzijske linije između dviju infuzija temeljito isperu odgovarajućom otopinom. Ispitivanja *in vitro* na plazmi odraslih i plazmi novorođenčadi iz krvi pupčane vrpce pokazala su da u novorođenčadi postoji povećan rizik od precipitacije ceftriakson-kalcij (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Istodobna primjena s oralnim antikoagulansima može pojačati antagonistički učinak spram vitamina K i povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se česta kontrola internacionalnog normaliziranog omjera (INR) te odgovarajuća prilagodba doze lijekova antagonista vitamina K tijekom liječenja ceftriaksonom i po njegovu završetku (vidjeti dio 4.8).

Dokazi o mogućem povećanju bubrežne toksičnosti kod primjene aminoglikozida u kombinaciji s cefalosporinima nisu jednoznačni. U takvim slučajevima treba se strogo pridržavati preporučenog praćenja razina aminoglikozida (i bubrežne funkcije) u kliničkoj praksi.

U *in vitro* ispitivanju u kojem se primjenjivala kombinacija kloramfenikola i ceftriaksona primijećeni su antagonistički učinci. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Nisu prijavljene interakcije između ceftriaksona i oralnih lijekova koji sadrže kalcij niti interakcije između intramuskularnog ceftriaksona i lijekova koji sadrže kalcij (ni intravenskih ni peroralnih).

U bolesnika liječenih ceftriaksonom Coombsov test može dati lažno pozitivan nalaz. Kao i drugi antibiotici, ceftriakson može uzrokovati lažno pozitivan nalaz testa na galaktozemiju.

Neenzimske metode određivanja glukoze u mokraći također mogu dati lažno pozitivne nalaze. Zbog toga se tijekom liječenja ceftriaksonom glukoza u mokraći mora određivati enzimskim metodama.

Nakon istodobne primjene velikih doza ceftriaksona i snažnih diuretika (npr. furosemda) nije primijećeno oštećenje bubrežne funkcije.

Istodobna primjena probenecida ne smanjuje eliminaciju ceftriaksona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ceftriakson prolazi kroz placentarnu barijeru. Podaci o primjeni ceftriaksona u trudnica su ograničeni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na razvoj embrija/ploda, perinatalni razvoj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ceftriakson se u trudnoći, osobito u prvome tromjesečju, smije primjenjivati samo ako koristi liječenja nadmašuju rizike.

Dojenje

Male koncentracije ceftriaksona izlučuju se u majčino mlijeko, ali se kod primjene terapijskih doza ceftriaksona ne očekuju nikakvi učinci na dojenčad. Međutim, ne može se isključiti rizik od proljeva i gljivične infekcije sluznica. U obzir treba uzeti i mogućnost senzitivizacije. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje ceftriaksonom.

Plodnost

Ispitivanja učinaka lijeka na reprodukciju nisu ukazala ni na kakve štetne učinke na plodnost muškaraca ni žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom liječenja ceftriaksonom mogu se javiti nuspojave (npr. omaglica), koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju biti oprezni kada upravljaju vozilom ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave kod liječenja ceftriaksonom su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, proljev, osip i povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Podaci za utvrđivanje učestalosti nuspojava povezanih s primjenom ceftriaksona prikupljeni su u kliničkim ispitivanjima.

Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		Gljivična infekcija genitalnog trakta	Pseudomembranski kolitis ^b	Superinfekcija ^b
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija Leukopenija Trombocitopenija	Granulocitopenija Anemija Koagulopatija		Hemolitička anemija Agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktički šok Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Preosjetljivost ^b Jarisch-Herxheimerova reakcija ^b
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Omaglica	Encefalopatija	Konvulzije
Poremećaji uha i labirinta				Vrtoglavica
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			Bronhospazam	
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ^b Meke stolice	Mučnina Povraćanje		Pankreatitis ^b Stomatitis Glositis
Poremećaji jetre i žuči	Povišene razine jetrenih enzima			Precipitacija u žučnom mjehuru ^b Kernikterus Hepatitis ^c Kolestatski hepatitis ^{b,c}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Pruritus	Urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom ^b Toksična epidermalna nekroliza ^b Multiformni eritem Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^b
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Hematurija Glikozurija	Oligurija Precipitacija u bubrezima (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Flebitis Bol na mjestu injekcije Pireksija	Edem Zimica	
Pretrage		Povišena vrijednost kreatinina u krvi		Lažno pozitivan nalaz Coombsova testa ^b Lažno pozitivan nalaz testa na galaktozemiju ^b Lažno pozitivan nalaz kod neenzimskih metoda za određivanje razine glukoze ^b

^aNa temelju prijave nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da je te nuspojave dobrovoljno prijavila populacija neodređene veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost, pa ih se stoga svrstava u kategoriju 'nepoznato'.

^bVidjeti dio 4.4.

^c Obično reverzibilan nakon prekida primjene ceftriaksona.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije i infestacije

Prijavljeni slučajevi proljeva nakon primjene ceftriaksona mogu biti povezani s bakterijom *Clostridium difficile*. Potrebno je odgovarajuće održavati ravnotežu tekućine i elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Precipitacija ceftriaksona i soli kalcija

U nedonoščadi i terminske novorođenčadi (u dobi < 28 dana) liječene intravenskim ceftriaksonom i kalcijem rijetko su prijavljene teške nuspojave koje su ponekad imale smrtni ishod. Precipitati ceftriakson-soli kalcija primijećeni su nakon smrti u plućima i bubrezima. Visok rizik od precipitacije u novorođenčadi posljedica je malog volumena krvi i duljeg poluvijeka ceftriaksona u usporedbi s odraslima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Prijavljeni su slučajevi precipitacije ceftriaksona u mokraćnom sustavu, prvenstveno kod djece liječene visokim dnevnim dozama (npr. ≥ 80 mg/kg/dan ili ukupnim dozama koje prelaze 10 grama) i koja su imala neke druge faktore rizika (npr. dehidracija ili vezanost uz krevet). . Taj događaj može biti simptomatski ili asimptomatski te može uzrokovati opstrukciju uretera i postrenalnu akutnu insuficijenciju bubrega, a obično se povlači nakon prekida primjene ceftriaksona (vidjeti dio 4.4).

Primijećena je precipitacija ceftriaksona i soli kalcija u žučnom mjehuru, prvenstveno u bolesnika liječenih dozama većima od preporučene standardne doze. Prospektivna ispitivanja ukazala su na varijabilnu incidenciju precipitacije kod intravenske primjene u djece - u nekim je ispitivanjima ona bila veća od 30%. Čini se da je incidencija manja kod sporije infuzije (20-30 minuta). Taj je učinak obično asimptomatski, no precipitacije su u rijetkim slučajevima pratili klinički simptomi poput boli, mučnine i povraćanja. U tim se slučajevima preporučuje simptomatsko liječenje. Precipitacija je obično reverzibilna nakon prekida primjene ceftriaksona (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu se pojaviti nuspojave poput mučnine, povraćanja i proljeva. Koncentracije ceftriaksona ne mogu se smanjiti hemodijalizom niti peritonejskom dijalizom. Nema specifičnog protulijeka. Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, cefalosporini treće generacije, ATK oznaka: J01DD04

Mehanizam djelovanja

Ceftriakson se veže na proteine koji vezuju penicilin (PBP) te tako inhibira sintezu stanične stijenke bakterije. To dovodi do prekida biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), što uzrokuje lizu i smrt bakterijske stanice.

Rezistencija

Rezistencija bakterija na ceftriakson može biti posljedica jednoga ili više sljedećih mehanizama:

- hidrolize posredovane beta-laktamazama, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL), karbapenemaze i Amp C enzime, do čije indukcije ili stabilne derepresije može doći u nekih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih vrsta.
- smanjenog afiniteta proteina koji vežu penicilin za ceftriakson
- nepropusnosti vanjske membrane u Gram-negativnih organizama
- bakterijske efluks pumpe.

Ispitivanje osjetljivosti – granične vrijednosti

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Europskog Povjerenstva za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) su sljedeće:

Patogen	Dilucijski test (MIK, mg/L)	
	Osjetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	>2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena ^a	Napomena ^a
<i>Streptococcus</i> spp. (grupe A, B, C i G)	Napomena ^b	Napomena ^b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 ^c	>2
streptokoki iz skupine Viridans	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 ^c	>0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12	>0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12 ^c	>0,12
nije vezano uz specifične mikroorganizme	<1 ^d	>2

^a Osjetljivost utvrđena posredno na temelju osjetljivosti na cefoksitin.

^b Osjetljivost utvrđena posredno na temelju osjetljivosti na penicilin.

^c Izolati u kojih je MIK ceftriaksona iznad granične vrijednosti za osjetljivost su rijetki; ako se takvi izolati pronađu, treba ih ponovno testirati i u slučaju pozitivnog nalaza poslati u referentni laboratorij

^d Granične vrijednosti odnose se na dnevnu intravensku dozu od 1 g x 1 i visoku dozu od najmanje 2g x 1.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati po geografskim regijama i vremenskim razdobljima pa je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist ceftriaksona upitna barem u nekim vrstama infekcija.

Uobičajeno osjetljive vrste

Gram-pozitivni aerobi:

<p><i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljivi na meticilin) <i>koagulaza negativni stafilokoki</i> (osjetljivi na meticilin) * <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> streptokoki iz skupine Viridans</p>
<p><u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i></p>
<p>Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</p>
<p><u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>** <i>Staphylococcus haemolyticus</i>** <i>Staphylococcus hominis</i>**</p>
<p><u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>*** <i>Klebsiella pneumoniae</i>*** <i>Klebsiella oxytoca</i>*** <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i></p>
<p><u>Anaerobi:</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p>Inherentno rezistentni mikroorganizmi</p>
<p><u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i></p>
<p><u>Ostale vrste:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

*Svi stafilokoki rezistentni na meticilin rezistentni su i na ceftriakson.

**Stope rezistencije od > 50% u najmanje jednoj regiji.

***Sojevi koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) uvijek su rezistentni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Intravenska primjena

Nakon intravenske bolusne primjene ceftriaksona u dozi od 500 mg odnosno 1 g, vršne koncentracije ceftriaksona u plazmi iznose približno 120 mg/l odnosno 200 mg/l. Nakon intravenske infuzije ceftriaksona u dozi od 500 mg, 1 g odnosno 2 g, koncentracije ceftriaksona u plazmi iznose približno 80 mg/l, 150 mg/l odnosno 250 mg/l.

Intramuskularna primjena

Nakon intramuskularne injekcije srednje vrijednosti vršnih koncentracija ceftriaksona u plazmi su približno upola manje od onih primijećenih nakon intravenske primjene ekvivalentne doze. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon jedne intramuskularne doze od 1 g iznosi približno 81 mg/l, a postiže se 2-3 sata nakon primjene. Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme nakon intramuskularne primjene jednaka je onoj nakon intravenske primjene ekvivalentne doze.

Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona iznosi 7-12 l. Koncentracije znatno iznad minimalnih inhibitornih koncentracija za najrelevantnije patogene bile su mjerljive u tkivu, uključujući pluća, srce, žučni trakt/jetru, tonzile, srednje uho i nosnu sluznicu, kost te cerebrospinalnu, pleuralnu, prostatičnu i sinovijsku tekućinu. Nakon primjene ponovljenih doza primijećeno je povećanje srednje vrijednosti vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) od 8-15%; stanje dinamičke ravnoteže u većini se slučajeva postiže unutar 48-72 sata, ovisno o putu primjene.

Prodiranje u određena tkiva

Ceftriakson prodire kroz moždane ovojnice. Penetracija je najveća kada su moždane ovojnice upaljene. Prijavljeno je da srednje vršne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s bakterijskim meningitisom iznose do 25% koncentracija u plazmi, u usporedbi s 2% u bolesnika u kojih moždane ovojnice nisu upaljene. Vršne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tekućini postižu se približno 4-6 sati nakon intravenske injekcije. Ceftriakson prolazi placentalnu barijeru i u malim se koncentracijama izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.6).

Vežanje za proteine

Ceftriakson se reverzibilno veže za albumin. Vežanje za proteine u plazmi iznosi približno 95% pri koncentracijama u plazmi manjima od 100 mg/l. Vežanje je saturabilno, a udio vezanog lijeka smanjuje se s povećanjem koncentracije (do 85% pri koncentraciji u plazmi od 300 mg/l).

Biotransformacija

Ceftriakson se ne metabolizira sistemski, već ga crijevna flora pretvara u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Plazmatski klirens ukupnog ceftriaksona (vezanog i nevezanog) iznosi 10-22 ml/min. Bubrežni klirens iznosi 5-12 ml/min. 50-60% ceftriaksona izlučuje se u nepromijenjenu obliku u mokraći, prvenstveno glomerularnom filtracijom, a 40-50% izlučuje se u neizmijenjenu obliku putem žuči. Poluvrijeme eliminacije ukupnog ceftriaksona u odraslih iznosi približno 8 sati.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije

U bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije farmakokinetika ceftriaksona mijenja se minimalno, pri čemu je poluvijek samo blago produljen (manje nego dvostruko), čak i u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Relativno blago produljenje poluvijeka u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije objašnjava se kompenzatornim povećanjem nebubrežnog klirensa, koji je posljedica smanjenog vezanja za proteine i posljedičnog povećanja nebubrežnog klirensa ukupnog ceftriaksona.

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije poluvijek eliminacije nije produljen zbog kompenzatornog povećanja bubrežnog klirensa. To je također posljedica povećanja udjela nevezanog ceftriaksona u plazmi, koje pridonosi primijećenom paradoksalnom povećanju ukupnog klirensa lijeka, pri čemu dolazi do povećanja volumena distribucije, koje je paralelno ukupnom klirensu.

Starije osobe

U starijih osoba u dobi iznad 75 godina prosječan poluvijek eliminacije obično je dvostruko ili trostruko dulji nego u mladih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Poluvijek ceftriaksona produljen je u novorođenčadi. Od rođenja do 14 dana starosti koncentracije slobodnog ceftriaksona mogu dodatno povećati faktori poput smanjene glomerularne filtracije i izmijenjena vezanja za proteine. U djetinjstvu je poluvijek kraći nego u novorođenčadi ili odraslih. Klirens iz plazme i volumen distribucije ukupnog ceftriaksona veći su u novorođenčadi, dojenčadi i djece nego u odraslih osoba.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna, a svi osnovni farmakokinetički parametri, osim poluvijeka eliminacije, ovise o dozi ako se temelje na ukupnim koncentracijama lijeka, pa je njihovo povećanje manje od proporcionalnog u odnosu na povećanje doze. Nelinearnost je posljedica zasićenja vezanja za proteine u plazmi i stoga je primijećena kod ukupnog ceftriaksona u plazmi, ali ne i kod slobodnog (nevezanog) ceftriaksona.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Kao i kod drugih beta- laktama, farmakokinetičko-farmakodinamički indeks koji pokazuje najbolju korelaciju s djelotvornošću *in vivo* predstavlja onaj postotak intervala doziranja u kojemu je koncentracija nevezanog lijeka veća od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ceftriaksona za pojedine ciljane vrste (tj. %T > MIK).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Postoje dokazi iz istraživanja na životinjama koji pokazuju da visoke doze ceftriakson-soli kalcija dovode do stvaranja konkremenata i precipitata u žučnom mjehuru pasa i majmuna, a pojava je reverzibilna. Istraživanja na životinjama nisu ukazala na reproduktivnu toksičnost niti na genotoksičnost. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ceftriaksona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Na temelju podataka iz literature, ceftriakson nije kompatibilan s amsakrinom, vankomicinom,

flukonazolom, aminoglikozidima i labetalolom.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Osobito se otopine koje sadrže kalcij (npr. Ringerova otopina ili Hartmannova otopina) ne smiju koristiti za rekonstituciju bočica ceftriaksona niti za daljnje razrjeđivanje rekonstituirane bočice za intravensku primjenu jer može doći do precipitacije. Ceftriakson se ne smije miješati niti primjenjivati istodobno s otopinama koje sadrže kalcij uključujući otopinu za potpunu parenteralnu prehranu (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

6.3 Rok valjanosti

Prije rekonstitucije: 3 godine

Nakon rekonstitucije:

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rekonstituirana otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije rekonstitucije

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije:

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

10 ml bezbojne staklene bočice tipa III sa silikoniziranim brombutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom s crvenim plastičnim diskom, u kartonskoj kutiji. Pakiranje sadrži 10 bočica u kutiji.

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

50 ml bezbojne staklene bočice tipa III sa silikoniziranim brombutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom s ljubičastim plastičnim diskom, u kartonskoj kutiji. Pakiranje sadrži 5 ili 10 bočica u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Koncentracija za intravensku injekciju: 100 mg/ml

Koncentracija za intravensku infuziju: 50 mg/ml

(Molimo vidjeti dio 4.2 za više informacija.)

Samo za jednokratnu primjenu.

Priprema otopine za injekciju i infuziju

Preporuča se primjena svježe pripremljenih otopina. Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

Ceftriakson AptaPharma se ne smije miješati u istoj štrcaljki s niti jednim drugim lijekom osim 1% (10 mg/ml) otopinom lidokainklorida za injekcije (samo za intramuskularnu injekciju).

Infuzijska linija se mora isprati nakon svake primjene.

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Za **intravensku injekciju**, 1 g lijeka Ceftriakson AptaPharma treba otopiti u 10 ml vode za injekcije. Injekciju se mora primijeniti tijekom 5 minuta, izravno u venu ili putem cjevčice intravenske infuzije.

Za **intramuskularnu injekciju**, 1 g lijeka Ceftriakson AptaPharma treba otopiti u 3,5 ml 1% (10 mg/ml) otopine lidokainklorida za injekciju. Otopina se primjenjuje dubokom, intramuskularnom injekcijom. Doze veće od 1 g treba podijeliti i injicirati na više od jednog mjesta.

Za **kratku intravensku infuziju**, 1 g lijeka Ceftriakson AptaPharma treba otopiti u 20 ml vode za injekcije, 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida, 0,45%-tne (4,5 mg/ml) otopine natrijevog klorida + 2,5% tna (25 mg/ml) otopina glukoze, 5%-tne (50 mg/ml) ili 10%-tne (100 mg/ml) otopine glukoze za infuziju, 6%-tnom (60 mg/ml) dekstranu u 5%-tnoj (50mg/ml) otopini glukoze ili u 6-10%-tnoj (60-100 mg/ml) otopini hidroksietilnog škroba.

Ceftriakson AptaPharma 2g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Za **intravensku infuziju**, 2 g lijeka Ceftriakson AptaPharma treba otopiti u 40 ml vode za injekcije, 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida, 0,45%-tne (4,5 mg/ml) otopine natrijevog klorida + 2,5% tna (25 mg/ml) otopina glukoze, 5%-tne (50 mg/ml) ili 10%-tne (100 mg/ml) otopine glukoze za infuziju, 6%-tnom (60 mg/ml) dekstranu u 5%-tnoj (50mg/ml) otopini glukoze ili u 6-10%-tnoj (60-100 mg/ml) otopini hidroksietilnog škroba.

Infuziju treba primijeniti tijekom najmanje 30 minuta. Vidjeti također informacije u djelu 6.2.

U novorođenčadi intravenska primjena treba trajati najmanje 60 minuta da bi se smanjio mogući rizik od bilirubinske encefalopatije.

Razlike u boji, od bezbojne do žute, ne utječu na djelotvornost lijeka.

Upotrijebite samo bistru otopinu, bez vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul.6

1000 Ljubljana

Slovenija

Telefon: +386 51 300 343

Fax: +386 59 336 941

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ceftriakson AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-599982463

Ceftriakson AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-925202559

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. travnja 2024.