

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ceftriakson Kalceks 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 1 g ceftriaksona (u obliku ceftriaksonnatrija).
Sadržaj natrija po bočici: 83 mg (ekvivalentno 3,6 mmol).

Ceftriakson Kalceks 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 2 g ceftriaksona (u obliku ceftriaksonnatrija).
Sadržaj natrija po bočici: 166 mg (ekvivalentno 7,2 mmol).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Gotovo bijeli ili žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ceftriakson Kalceks je indiciran za liječenje niže navedenih infekcija u odraslih 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 Kalceks 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 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 Kalceks treba primjenjivati zajedno s drugim antibioticima uvijek kada se mogući raspon bakterijskih uzročnika ne poklapa sa spektrom njegovog djelovanja (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 sljedećim 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 djece 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 djece starije od 12 godina (≥ 50 kg) kod kojih su potrebni posebni režimi doziranja:

- Akutni otitis media
Može se dati jedna intramuskularna doza ceftriaksona 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 ceftriaksona 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 - 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.

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

Doza ceftriaksona*	Učestalost primjene**	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
50 mg/kg	Jedanput na dan	Liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
		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 iz ispitivanja u 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, intramuskularna primjena.

Ceftriakson Kalceks 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju može se koristiti za intramuskularnu injekciju, sporu intravensku injekciju i intravensku infuziju.

Ceftriakson Kalceks 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju može se koristiti za intramuskularnu injekciju i intravensku infuziju.

Intramuskularna primjena

Ceftriakson Kalceks može primijeniti kao duboka intramuskularna injekcija. Intramuskularne injekcije treba ubrizgati duboko unutar relativno velikog mišića, ali ne smije se ubrizgati više od 1 g na jedno mjesto. Doze veće od 1 g treba podijeliti i injicirati na više od jednog mjesta (vidjeti dio 6.6). Za doze veće od 2 g mora se koristiti intravenska primjena. Intramuskularnu primjenu treba razmotriti kada lijek nije moguće primijeniti intravenski ili kada je intravenski put primjene manje prikladan za bolesnika.

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.

Intravenska primjena

Ceftriakson Kalceks 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju 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.

Ceftriakson Kalceks 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju može se primijeniti intravenskom infuzijom tijekom najmanje 30 minuta.

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).

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.

Boja otopine nakon rekonstitucije/razrjeđivanja je blago žućkasta do smeđe žuta, ovisno o trajanju pohrane, koncentraciji i korištenom otapalu, ali to ne utječe na djelotvornost lijeka.

Za upute o rekonstituciji/razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

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 ili karbapeneme) u anamnezi.

Ceftriakson je kontraindiciran:

- u nedonoščadi postmenstrualne dobi do 41 tjedna (gestacijska dob + kronološka dob)*;
- u 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).

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.

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 ceftriaksona 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 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 smrtne slučajeve, prijavljeni su tijekom liječenja i djece i odraslih.

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

Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja treba redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku.

Kolitis/prekomjeran 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 *Clostridioides difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

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

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.

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 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 ceftriaksonom 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 hiperkalciuriju, liječnik mora razmotriti primjenu lijeka na temelju specifične ocjene omjera koristi i rizika.

Natrij

Ceftriakson Kalceks 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Ovaj lijek sadrži 83 mg natrija po bočici, što odgovara 4,15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ceftriakson Kalceks 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Ovaj lijek sadrži 166 mg natrija po bočici, 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

Otapala koja sadrže kalcij, poput Ringerove otopine ili Hartmannove otopine, ne smiju se koristiti za rekonstituciju praška ceftriaksona u bočicama niti za daljnje razrjeđivanje rekonstituiranog sadržaja 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. furosemida) 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.

Kategorije učestalosti korištene u donjoj tablici definirane su prema MedDRA klasifikaciji kako slijedi: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i 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 Anaemija Koagulopatija		Haemolitička anemija ^b Agranulocitoza
Pomerećaji imunološkog sustava				Anafilaktički šok Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Preosjetljivost ^b Jarisch-Herxheimerova reakcija ^b
Pomerećaji živčanog sustava		Glavobolja Omaglica	Encefalopatija	Konvulzije
Pomerećaji uha i labirinta				Vrtoglavica
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom
Pomerećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Bronhospazam	
Pomerećaji probavnog sustava	Proljev ^b Meke stolice	Mučnina Povraćanje		Pankreatitis ^b Stomatitis Glositis
Pomerećaji jetre i žuči	Povišene razine jetrenih enzima			Precipitacija u žučnom mjehuru ^b Kernikterus

				Hepatitis ^c Kolestatski hepatitis ^{b,c}
Pomerećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Pruritus	Urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom ^b Toksična epidermalna nekroliza ^b Multiformni eritem Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^b
Pomerećaji bubrega i mokraćnog sustava			Haematurija 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

^a Na temelju prijava 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'.

^b Vidjeti 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 *Clostridioides 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

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Europskog Povjerenstva za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) navedene su na web stranici Europske agencije za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products->

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

Staphylococcus aureus (osjetljivi na meticilin)[‡]

Koagulaza negativni *Staphylococci* (osjetljivi na meticilin)[‡]

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Streptococcus agalactiae (skupina B)

Streptococcus pneumoniae

Streptococci iz skupine Viridans

Gram-negativni aerobi

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Providencia spp.

Treponema pallidum

Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Gram-pozitivni aerobi

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Gram-negativni aerobi

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobi

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium perfringens

Inherentno resistentni mikroorganizmi

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Clostridioides difficile

Ostale vrste

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

£ 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

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.

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.

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 sinovijску 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 placentarnu 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 mladim odraslim 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 odraslim 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.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da ceftriakson može biti toksičan za okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Na temelju podataka iz literature, ceftriakson nije kompatibilan s amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom i aminoglikozidima.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Osobito se otapala koja sadrže kalcij (npr. Ringerova otopina ili Hartmannova otopina) ne smiju koristiti za rekonstituciju praška ceftriaksona u bočicama ili za daljnje razrjeđivanje rekonstituiranog sadržaja 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).

Ako se liječenje sastoji od kombinacije drugog antibiotika i ceftriaksona, nemojte ih primjenjivati u istoj štrcaljki ili otopini za infuziju.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije s otopinom lidokainklorida 10 mg/ml (1 %) za intramuskularnu injekciju

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za 6 sati na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituiranu otopinu treba upotrijebiti odmah, osim ako metoda rekonstitucije ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Nakon rekonstitucije za intravensku injekciju

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za 48 sati na temperaturi od 2 do 8 °C i za 12 sati na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituiranu otopinu treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i uobičajeno ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak rekonstitucije nije proveo u kontroliranim i provjerenim aseptičkim uvjetima.

Nakon rekonstitucije za intravensku infuziju

Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti odmah nakon rekonstitucije.

Nakon razrjeđivanja za intravensku infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za 48 sati na temperaturi od 2 do 8 °C i za 12 sati na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i uobičajeno ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i provjerenim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ceftriakson Kalceks 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak nalazi se u bezbojnoj staklenoj bočici zatvorenoj sivim gumenim čepom od bromobutila prekrivenim aluminijskom kapicom i tamnoplavom plastičnom „flip-off“ kapicom.

Ceftriakson Kalceks 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak nalazi se u bezbojnoj staklenoj bočici zatvorenoj sivim gumenim čepom od bromobutila prekrivenim aluminijskom kapicom i naračastom plastičnom „flip-off“ kapicom.

Bočice su pakirane u kutije.

Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Za uvjete čuvanja rekonstituirane i razrijeđene otopine vidjeti dio 6.3.

Dokazana je kompatibilnost sa sljedećim otopinama:

- voda za injekcije;
- 1%-tna otopina lidokainklorida (10 mg/ml) (samo za intramuskularnu injekciju);
- 0,9%-tna otopina natrijevog klorida (9 mg/ml);
- 5%-tna otopine glukoze (50 mg/ml);
- 10%-tna otopina glukoze (100 mg/ml);
- 0,45%-tna otopina natrijevog klorida (4,5 mg/ml) i 2,5%-tna otopina glukoze (25 mg/ml).

Intramuskularna injekcija

Za intramuskularnu injekciju, 1 g ceftriaksona treba otopiti u 3,5 ml 1%-tne otopine lidokainklorida ili 2 g ceftriaksona treba otopiti u 7 ml 1%-tne otopine lidokainklorida.

Otopinu treba primijeniti kao duboku intramuskularnu injekciju. Doze veće od 1 g treba podijeliti i injicirati na više od jednog mjesta (vidjeti dio 4.2).

Ceftriakson Kalceks se ne smije miješati u istoj štrcaljki s niti jednom drugim lijekom osim s 1%-tnom otopinom lidokainklorida (samo za intramuskularnu injekciju).

Budući da je otapalo koje se koristi lidokain, dobivena otopina se nikada ne smije primijeniti intravenski.

Intravenska injekcija

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

Koncentracija ceftriaksona u konačnoj otopini za intravensku injekciju je 93 mg/ml.

Intravenska infuzija

Za intravensku infuziju, 1 g ili 2 g ceftriaksona otopiti i, ako je potrebno, dodatno razrijediti jednom od gore navedenih kompatibilnih otopina bez kalcija (osim otopine lidokainklorida jer se otopine lidokaina nikada ne smiju primijenivati intravenozno).

Koncentracija ceftriaksona u konačnoj otopini za intravensku injekciju je 48 mg/ml.

Ceftriakson Kalceks prašak	Volumen otapala	Koncentracija ceftriaksona u konačnoj otopini
1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

* Prvo se prašak rekonstituira u 20 ml kompatibilnog otapala. Rekonstituirana otopina dalje se razrjeđuje s 20 ml kompatibilnog otapala do koncentracije od 48 mg/ml pomoću odgovarajućeg uređaja za davanje (npr. infuzijska pumpa, infuzijska vrećica).

Preporučuje se ispiranje intravenske infuzijske linije nakon svake primjene 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Infuziju treba primijeniti tijekom najmanje 30 minuta.

U novorođenčadi, intravenske doze treba davati tijekom 60 minuta kako bi se smanjio rizik od bilirubinske encefalopatije (za dodatne informacije vidjeti dio 4.2).

Boja otopine nakon rekonstitucije/razrjeđivanja je blago žućkasta do smeđe žuta, ovisno o trajanju čuvanja, koncentraciji i korištenom otapalu, ali to ne utječe na djelotvornost lijeka.

Rekonstituirane/razrijeđene otopine potrebno je vizualno pregledati prije uporabe. Treba koristiti samo bistre otopine bez vidljivih čestica. Rekonstituirani lijek je samo za jednokratnu upotrebu i sva neiskorištena otopina mora se baciti.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Ceftriakson Kalceks 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

HR-H-077916316

Ceftriakson Kalceks 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

HR-H-964052736

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. svibnja 2024.