

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ceftriakson Pontus 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Ceftriakson Pontus 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ceftriakson Pontus 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 1 g ceftriaksona u obliku ceftriaksonnatrija.

Ceftriakson Pontus 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 2 g ceftriaksona u obliku ceftriaksonnatrija.

Jedan gram ceftriaksonnatrija sadrži približno 3,6 mmol (82,8 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bjelkasti ili žućkasti, kristalinični prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ceftriakson Pontus je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece, uključujući novorođenčad rođenu u terminu (od rođenja):

- Bakterijski meningitis
- Izvanbolnički stečena pneumonija
- Bolnički stečena pneumonija
- Akutni otitis media
- Intraabdominalne infekcije
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Infekcije kosti i zglobova
- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva
- Gonoreja
- Sifilis
- Bakterijski endokarditis

Ceftriakson Pontus 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 preoperativnu profilaksu infekcija na mjestu kirurškog zahvata
- Liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
- Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza ovisi o težini, mjestu i vrsti infekcije te osjetljivosti uzročnika, 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 djeca starija 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
		komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
2 g	jedanput na dan	bolnički stečena pneumonija
		komplikirane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kosti i zglobova
2-4 g	jedanput na dan	liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom 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 djecu stariju od 12 godina (≥ 50 kg) kod kojih su potrebni posebni režimi doziranja:

Akutni otitis media

Može se dati jedna intramuskularna doza lijeka Ceftriakson Pontus od 1-2 g. Ograničeni podaci ukazuju na to da u bolesnika s teškim oblikom bolesti ili u onih u kojih prethodna terapija nije bila uspješna, može biti učinkovita primjena lijeka Ceftriakson Pontus 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.

1g/2g prašak za otopinu/injekciju nije odgovarajući za liječenje gonoreje. Potrebno je provjeriti raspoloživost drugih proizvoda koji sadrže manju količinu ceftriaksona.

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. Potrebno je uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

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

2 g jedanput na dan tijekom 14-21 dana. Preporučeno trajanje liječenja je različito pa je potrebno u obzir 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
		komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
		izvanbolnički stečena pneumonija
		bolnički stečena pneumonija
50-100 mg/kg (maks. 4 g)	jedanput na dan	komplikirane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kosti i zglobova
		liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom 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 Pontus od 50 mg/kg. Ograničeni podaci pokazuju da u djece s teškim oblikom bolesti ili u djece u kojih početna terapija nije bila uspješna, može biti učinkovita primjena lijeka Ceftriakson Pontus u intramuskularnoj dozi od 50 mg/kg na dan tijekom 3 dana.

Preoperativna 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 veoma ograničenim podacima. Potrebno je uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

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

50–80 mg/kg 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 Pontus 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
		komplikirane infekcije kože i mekih tkiva
		komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
		izvanbolnički stečena pneumonija
		bolnički stečena pneumonija
		infekcije kosti i zglobova
		liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom 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 lijeka Ceftriakson Pontus od 50 mg/kg.

Preoperativna 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 veoma ograničenim podacima. Potrebno je uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

Trajanje terapije

Trajanje terapije varira ovisno o tijeku bolesti. Kao i kod drugih antibiotskih terapija, 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 peritonealnom 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

Intramuskularna primjena

2 g ceftriaksona treba otopiti u 7,0 ml 1% Lidokain injekcije. Otopinu treba primijeniti dubokom intramuskularnom injekcijom. Intramuskularnu injekciju treba injicirati duboko u relativno velik mišić, ali na jednom se mjestu ne smije injicirati više od 1 g.

Doze veće od 1 g treba podijeliti i injicirati na više od jednog mjesta.

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 se može primijeniti intravenskom infuzijom tijekom najmanje 30 minuta (preporučeni put primjene) ili sporom intravenskom injekcijom tijekom 5 minuta. Intravensku intermitentnu injekciju treba primjenjivati tijekom 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 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 preoperativnu profilaksu infekcija na mjestu kirurškog zahvata ceftriakson treba primijeniti 30-90 minuta prije kirurškog zahvata.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ceftriakson, ili na neki drugi cefalosporin.

Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (peniciline, monobaktame i karbapeneme) u povijesti bolesti.

Ceftriakson je kontraindiciran u:

Nedonošćadi 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 liječenje ceftriaksonom i uvesti odgovarajuće mjere hitnog liječenja. Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik u povijesti bolesti 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.

Prijavljene su teške kožne nuspojave (Stevens-Johnsonov sindrom ili Lyellov sindrom/toksična epidermalna nekroliza) te reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS; 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-kalcija u plućima i bubrezima kod nedonošćadi 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 natrijeva klorida 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 sa sobom 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 učinkovitost lijeka Ceftriakson Pontus 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 Pontus 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 Pontus, primijećena je imunološki posredovana hemolitička anemija (vidjeti dio 4.8). Teški slučajevi hemolitičke anemije, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeni su tijekom liječenja lijekom Ceftriakson Pontus i u odraslih i u djece.

Ako se tijekom liječenja ceftriaksonom u bolesnika razvije anemija, treba razmotriti dijagnozu anemije povezane s primjenom cefalosporina 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 terapije ceftriaksonom i primjena 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 Pontus može izazvati lažno pozitivan nalaz. Ceftriakson Pontus 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 terapije lijekom Ceftriakson Pontus 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.

Natrij

Ovaj lijek 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.

Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničen spektar antibakterijske aktivnosti 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 ceftriaksonkalcija. 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 terapije ceftriaksonom. Precipitati ceftriaksonkalcija 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 lijekom Ceftriakson Pontus 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 lijekom Ceftriakson Pontus.

Nefrolitijaza

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 povijesti bolesti imaju nefrolitijazu ili hiperkalciuriju, 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.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Otopine koja sadrže kalcij, poput Ringerove otopine ili Hartmannove otopine, ne smiju se koristiti za rekonstituciju Ceftriakson Pontus 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 lijeka 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 oralnih).

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. furosevida) 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 malobrojni. 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

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

rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

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 ^b agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok anafilaktička reakcija anafilaktoidna reakcija preosjetljivost ^b Jarisch-Herxheimerova reakcija ^b
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja omaglica	encefalopatija	konvulzija
Poremećaji uha i labirinta				vrtoглаvica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			bronhospazam	

Srčani poremećaji				Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje ^b meke stolice	mučnina povraćanje		pankreatitis ^b stomatitis glositis
Poremećaji jetre i žuči	povišene razine jetrenih enzima			precipitacija u žučnom mjehuru ^b kernikterus
Poremećaji 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
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

^a Na 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'.

^b Vidjeti dio 4.4.

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 koja su liječena visokim dnevnim dozama (npr. ≥ 80 mg/kg/dan ili ukupnim dozama koje prelaze 10 g) i koja su imala neke druge faktore rizika (npr. dehidracija ili imobilizaciju). 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 djelatnika 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 peritonealnom 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 III. generacije, ATK oznaka: J01DD04.

Mehanizam djelovanja

Ceftriakson se veže na proteine koji vezuju penicilin 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, 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.

Granične vrijednosti testova osjetljivosti

U nastavku se navode granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je uspostavilo Europsko povjerenstvo za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST; engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST):

Patogen	Test razrjeđivanja (MIK, mg/l)	
	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacterales</i> (indikacije različite od meningitisa)	≤ 1	> 2
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{a,b}	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (skupine A, B, C i G)	c.	c.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indikacije različite od meningitisa)	≤ 0,5	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,5	> 0,5
Streptokoki iz skupine <i>Viridans</i>	≤ 0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ^d	≤ 0,125	> 0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,125 ^e	> 0,125
Nevezano za vrstu	≤ 1	> 2

- Osjetljivost utvrđena posredno na temelju osjetljivosti na cefoksitin.
- Osjetljivost meticilin-osjetljivih stafilokoka treba navesti kao „osjetljivost, povećana izloženost (I)“.
- Osjetljivost utvrđena posredno na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin.
- Prijelomne točke odnose se i na meningitis.
- 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.
- Prijelomne točke cefalosporina za *Enterobacterales* otkrit će sve klinički važne mehanizme otpornosti (uključujući ESBL i AmpC posredovan plazmidom). Neki izolati koji proizvode beta-laktamaze osjetljivi su na cefalosporine 3. ili 4. generacije s ovim prijelomnim točkama i treba ih prijaviti kao testirane, tj. prisutnost ili odsutnost ESBL-a sama po sebi ne utječe na kategorizaciju osjetljivosti. Detekcija i karakterizacija ESBL-a preporučuju se u svrhu javnog zdravlja i kontrole infekcije.

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.

Vrste koje su obično osjetljive
<p><u>Gram-pozitivni aerobi</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)[‡] koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin)[‡]</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> streptokoki iz skupine <i>Viridans</i></p> <p><u>Gram-negativni aerobi</u></p> <p><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>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<p><u>Gram-pozitivni aerobi</u></p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Gram-negativni aerobi</u></p> <p><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></p> <p><i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>

Clostridium perfringens

Inherentno rezistentni organizmi

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Clostridium difficile

Ostali:

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 uvijek su rezistentni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Intramuskularna primjena

Nakon intramuskularne injekcije srednje vrijednosti vršnih razina 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 razina 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, razine 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 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 vrijednosti vršne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s bakterijskim meningitisom iznose do 25% razine 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 umjereno 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 razine 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.

Otopine koje sadrže ceftriakson ne smiju se miješati s drugim lijekovima niti dodavati drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Osobito se otapala koja sadrže kalcij (npr. Ringerova otopina, 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).

Ukoliko se namjerava liječenje kombinacijom drugog antibiotika s Ceftriaksonom Pontus, ne smije se primijeniti u istoj štrcaljki ili istoj infuzijskoj otopini.

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon rekonstitucije i razrjeđivanja:

Dokazana je fizikalna i kemijska stabilnost rekonstituiranog lijeka do 6 sati na temperaturi od 25°C ili 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duži od gore navedenih vremenskih perioda za fizikalno-kemijsku stabilnost u primjeni.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ceftriakson Pontus 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

20 ml bočice od lijevanog prozirnog stakla (tip II); zatvorene sa 20 mm sivim brombutilnim gumenim čepom sa aluminijskom „flip-off“ kapičom od 20 mm (plave boje), koje sadrže 1 g ceftriaksona u obliku ceftriaksonnatrija.

Ceftriakson Pontus 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

50 ml bočice od lijevanog prozirnog stakla (tip II); zatvorene sa 20 mm sivim brombutilnim gumenim čepom sa aluminijskom „flip-off“ kapičom od 20 mm (bijeke boje), koje sadrže 2 g ceftriaksona u obliku ceftriaksonnatrija.

Lijek je dostupan u veličinama pakiranja od 1 bočice, 5 bočica ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otpadni materijal potrebno je zbrinuti na siguran način. Neiskorištenu otopinu antibiotika, kao i sav otpadni materijal korišten za primjenu lijeka, potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema otopine za injekciju i infuziju

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

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

Infuzijska linija se mora isprati nakon svake primjene.

Intramuskularna injekcija

Ceftriakson Pontus 1 g prašak treba otopiti u 3,5 ml 1% otopine lidokainklorida .

Ceftriakson Pontus 2 g prašak treba otopiti u 7,0 ml 1% otopine lidokainklorida.

Otopina se primjenjuje dubokom intramuskularnom injekcijom.

Doze veće od 1 g treba podijeliti i injicirati na više od jednog mjesta.

Otopina lidokaina ne smije se primijeniti intravenski.

Intravenska injekcija

Ceftriakson Pontus 1 g prašak treba otopiti u 10 ml vode za injekcije.

Injekciju se mora primijeniti tijekom 5 minuta, izravno u venu ili putem cjevčice intravenske infuzije.

Volumen istiskivanja 1 g ceftriaksona je 0,71 ml u vodi za injekcije i 1% otopini lidokain hidroklorida. Kada se doda 10 ml vode za injekcije, konačna koncentracija rekonstituirane otopine je 93,37 mg/ml. Kada se doda 3,5 ml 1% otopine lidokain hidroklorida, konačna koncentracija rekonstituirane otopine je 237,53 mg/ml.

Volumen istiskivanja 2 g ceftriaksona je 1,4 ml u 1% otopini lidokain hidroklorida. Kada se doda 7 ml 1% otopine lidokain hidroklorida, konačna koncentracija rekonstituirane otopine je 238,09 mg/ml.

Intravenska infuzija

Ceftriakson Pontus 1 g prašak i Ceftriakson 2 g prašak treba otopiti u 20 do 40 ml jedne od sljedećih infuzijskih otopina koje ne sadrže kalcij:

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 dekstroze, 5%-tne (50 mg/ml) dekstroze, 10% (100 mg/ml) dekstroze, 6%-tnom (60 mg/ml) dekstranu u 5%-tnoj (50mg/ml) otopini dekstroze, 6-10%-tnoj (60-100 mg/ml) otopini hidroksietilnog škroba, vodi za injekcije.

Infuziju treba primijeniti tijekom najmanje 30 minuta.

Vidjeti također informacije u dijelu 6.2.

Volumen istiskivanja 2 g ceftriaksona je 1,37 ml u vodi za injekcije. Kada se doda 40 ml vode za injekcije, konačna koncentracija rekonstituirane otopine je 48,34 mg/ml.

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

Nakon primjene, preporučuje se ispiranje intravenske linije otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Ovo je neophodno jer je ukupni volumen kratke infuzije (40-50 ml) samo malo veći od mrtvog prostora volumetrijske pumpe ili gravitacijskog infuzijskog seta koji je obično u rasponu od 20-30 ml (za više informacija molimo pogledajte: <https://nivas.org.uk/contentimages/main/NIVAS-Infusion-flushing-guidelines-2021-Version-3-2-FINAL.pdf>). Posljedično, nakon primjene, znatan dio kratke infuzije i dalje će biti u infuzijskom setu ili cjevčici. Ovaj rezidualni volumen može ugroziti terapiju bolesnika koja zahtijeva potpunu propisanu količinu ceftriaksona.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pontus Pharma d.o.o.
Ulica kralja Zvonimira 62
10000 Zagreb

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

Ceftriakson Pontus 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-684074074
Ceftriakson Pontus 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-160131781

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04/2024