

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 g ceftriaxónu vo forme disodnej soli ceftriaxónu

Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 g ceftriaxónu vo forme disodnej soli ceftriaxónu

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 82,8 mg (3,6 mmol) sodíka.

Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 165,6 mg (7,2 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

pH a osmolalita:

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Rozpúšťadlo	pH	Osmolalita (mOsmol/Kg)
3,5 ml 1% lidokaínu	6,79	1027
10 ml WFI*	6,83	385
10 ml WFI* + 10 ml WFI*	6,77	213

*Voda na injekcie (WFI, Water for injection)

Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Rozpúšťadlo	pH	Osmolalita (mOsmol/Kg)
3,5 ml 1% lidokaínu	6,79	1027
10 ml WFI*	6,83	385
10 ml WFI* + 10 ml WFI*	6,77	213

*Voda na injekcie (WFI, Water for injection)

Takmer biely alebo žltkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ceftriaxón AptaPharma je indikovaný dospelým a deťom vrátane novorodencov narodených v termíne (od narodenia) na liečbu nasledovných infekcií:

- bakteriálna meningitída
- pneumónia získaná v komunite
- pneumónia získaná v nemocnici
- akútny otitis media
- intraabdominálne infekcie
- komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
- infekcie kostí a kĺbov
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- gonorea
- syfilis
- bakteriálna endokarditída

Ceftriaxón AptaPharma sa môže používať:

- na liečbu akútnej exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc u dospelých
- na liečbu diseminovanej Lymfatickej boreliózy (včasná (štádium II) a neskorá (štádium III)) u dospelých a detí vrátane novorodencov vo veku od 15 dní
- na predoperačnú profylaxiu infekcií v mieste chirurgického zákroku
- na liečbu neutropenických pacientov s horúčkou v prípade podozrenia na bakteriálnu infekciu
- na liečbu pacientov s bakterémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek infekciou uvedenou vyššie alebo pri podozrení na ktorúkoľvek vyššie uvedenú infekciu.

Ceftriaxón AptaPharma sa má podávať súbežne s inými antibakteriálnymi liečivami, pokiaľ možné spektrum baktérií spôsobujúcich infekcie nebude spadať do jeho spektra (pozri časť 4.4).

Je potrebné dodržiavať oficiálne lokálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka závisí od závažnosti, citlivosti, lokalizácie a typu infekcie a od veku a od funkcie pečene a obličiek pacienta.

Dávky odporúčané v nižšie uvedených tabuľkách sú obvykle odporúčané dávky v týchto indikáciách. V obzvlášť závažných prípadoch sa majú zväziť dávky na hornej hranici odporúčaného rozsahu.

Dospelí a deti vo veku od 12 rokov (≥ 50 kg)

Dávka ceftriaxónu*	Frekvencia liečby**	Indikácie
1-2 g	jedenkrát denne	Pneumónia získaná v komunite
		Akútne exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc
		Intraabdominálne infekcie
		Komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
2 g	jedenkrát denne	Pneumónia získaná v nemocnici
		Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
		Infekcie kostí a kĺbov
2-4 g	jedenkrát denne	Liečba neutropenických pacientov s horúčkou v prípade podozrenia na bakteriálnu infekciu
		Bakteriálna endokarditída
		Bakteriálna meningitída

* Pri potvrdennej bakterémii sa majú zväziť dávky na hornej hranici odporúčaného rozsahu.

** V prípade, ak sa podávajú vyššie dávky ako 2 g denne, je potrebné zvážiť podávanie dvakrát denne (po 12 hodinách).

Indikácie pre dospelých a deti vo veku od 12 rokov (≥ 50 kg), ktoré si vyžadujú špecifické dávkovanie:

Akútny otitis media

Ako jednorazová intramuskulárna dávka sa môže podať 1-2 g Ceftriaxónu AptaPharma. Obmedzené údaje naznačujú, že v prípade, že pacient je ťažko chorý alebo predchádzajúca terapia je neúčinná, môže byť Ceftriaxón AptaPharma účinný, keď sa podáva ako intramuskulárna dávka 1-2 g denne počas 3 dní.

Predoperačná profylaxia infekcií v mieste chirurgického zákroku

2 g vo forme jednorazovej predoperačnej dávky.

Gonorea

500 mg vo forme jednorazovej intramuskulárnej dávky.

Syfilis

Obvykle odporúčané dávky sú 500 mg -1 g jedenkrát denne, pri neurosyfilise sa zvyšuje na 2 g jedenkrát denne počas 10-14 dní. Odporúčania dávkovania v prípade syfilisu vrátane neurosyfilisu vychádzajú z obmedzených údajov. Je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne smernice.

Diseminovaná Lymfská borelióza (včasná (štádium II) a neskorá (štádium III))

2 g jedenkrát denne počas 14-21 dní. Odporúčané trvanie liečby sa líši a je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne smernice.

Pediatrická populácia

Novorodenci, dojčatá a deti vo veku 15 dní až 12 rokov (< 50 kg)

U detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou sa má podávať zvyčajné dávkovanie pre dospelých.

Dávkovanie ceftriaxónu*	Frekvencia podávania**	Indikácie
50-80 mg/kg	jedenkrát denne	Intraabdominálne infekcie
		Komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
		Pneumónia získaná v komunite.
		Pneumónia získaná v nemocnici
50-100 mg/kg (max. 4 g)	jedenkrát denne	Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
		Infekcie kostí a kĺbov
		Liečba neutropenických pacientov s horúčkou v prípade podozrenia na bakteriálnu infekciu
80-100 mg/kg (max. 4 g)	jedenkrát denne	Bakteriálna meningitída
100 mg/kg (max. 4 g)	jedenkrát denne	Bakteriálna endokarditída

* Pri potvrdenej bakterémii sa majú zvážiť dávky na hornej hranici odporúčaného rozsahu.

** V prípade, ak sa podávajú vyššie dávky ako 2 g denne, je potrebné zvážiť podávanie dvakrát denne (po 12 hodinách).

Indikácie pre novorodencov, dojčatá a deti vo veku 15 dní až 12 rokov (< 50 kg), ktoré si vyžadujú špecifické dávkovanie:

Akútny otitis media

Na úvodnú liečbu akútneho otitis media sa môže podať jednorazová intramuskulárna dávka 50 mg/kg Ceftriaxónu AptaPharma. Obmedzené údaje naznačujú, že v prípade, že dieťa je ťažko choré alebo úvodná terapia nie je účinná, môže byť Ceftriaxón AptaPharma účinný, keď sa podáva ako intramuskulárna dávka 50 mg/kg denne počas 3 dní.

Predoperačná profylaxia infekcií v mieste chirurgického zákroku
50-80 mg/kg vo forme jednorazovej predoperačnej dávky.

Syfilis

Obvykle odporúčané dávky sú 75-100 mg/kg (max. 4 g) jedenkrát denne počas 10-14 dní. Odporúčania dávkovania v prípade syfilisu vrátane neurosyfilisu vychádzajú z veľmi obmedzených údajov. Je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne smernice.

Diseminovaná Lymfská borelióza (včasná (štádium II) a neskorá (štádium III))

50-80 mg/kg jedenkrát denne počas 14-21 dní. Odporúčané trvanie liečby sa líši a je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne smernice.

Novorodenci vo veku 0-14 dní

Ceftriaxón AptaPharma je kontraindikovaný u predčasne narodených detí až do dosiahnutia veku 41 týždňov od poslednej menštruácie (gestačný vek + chronologický vek).

Dávkovanie ceftriaxónu*	Frekvencia podávania**	Indikácie
20-50 mg/kg	jedenkrát denne	Intraabdominálne infekcie
		Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
		Komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
		Pneumónia získaná v komunite
		Pneumónia získaná v nemocnici
		Infekcie kostí a kĺbov
50 mg/kg	jedenkrát denne	Liečba neutropenických pacientov s horúčkou v prípade podozrenia na bakteriálnu infekciu
		Bakteriálna meningitída
		Bakteriálna endokarditída

* Pri potvrdenej bakterémii sa majú zväžiť dávky na hornej hranici odporúčaného rozsahu.

Maximálna denná dávka 50 mg/kg sa nemá prekročiť.

Indikácie pre novorodencov vo veku 0-14 dní, ktoré si vyžadujú špecifické dávkovanie:

Akútny otitis media

Na úvodnú liečbu akútneho otitis media sa môže podať jednorazová intramuskulárna dávka 50 mg/kg Ceftriaxónu AptaPharma.

Predoperačná profylaxia infekcií v mieste chirurgického zákroku
20-50 mg/kg vo forme jednorazovej predoperačnej dávky.

Syfilis

Obvykle odporúčané dávky sú 50 mg/kg jedenkrát denne počas 10-14 dní. Odporúčania dávkovania v prípade syfilisu vrátane neurosyfilisu vychádzajú z veľmi obmedzených údajov. Je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne smernice.

Dĺžka liečby

Dĺžka liečby sa líši v závislosti od priebehu ochorenia. Podobne ako všeobecne pri antibiotickej liečbe, podávanie ceftriaxónu má pokračovať ešte 48-72 hodín po ústupe horúčky u pacienta alebo po dosiahnutí eradikácie baktérií.

Staršie osoby

Dávkovanie odporúčané pre dospelých si nevyžaduje žiadnu úpravu u starších pacientov pod podmienkou, že majú dostatočnú funkciu obličiek a pečene.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky v prípade miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie pečene pod podmienkou, že renálna funkcia nie je porušená.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečenie nie sú k dispozícii žiadne údaje zo štúdií (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebné zníženie dávkovania ceftriaxónu pod podmienkou, že funkcia pečene nie je porušená. Len v prípade preterminálneho renálneho zlyhania (klírens kreatinínu < 10 ml/min) nemá dávkovanie ceftriaxónu prekročiť 2 g denne.

U pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú potrebné žiadne ďalšie doplnkové dávky po dialýze. Ceftriaxón sa neeliminuje peritoneálnou dialýzou ani hemodialýzou. Kvôli bezpečnosti a účinnosti sa odporúča starostlivé klinické sledovanie.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene a poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek aj pečene sa z dôvodu bezpečnosti a účinnosti odporúča starostlivé klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne podávanie

Ceftriaxón AptaPharma sa môže podávať intravenóznou infúziou počas minimálne 30 minút (odporúčaný spôsob podávania) alebo pomalou intravenóznou injekciou počas 5 minút. Intravenózna intermitentná injekcia sa podáva počas 5 minút najlepšie do veľkej žily. Intravenózne dávky 50 mg/kg alebo vyššie u dojčiat a detí vo veku do 12 rokov sa majú podávať infúziou. Intravenózne dávky u novorodencov sa majú podávať počas 60 minút na zníženie potenciálneho rizika bilirubinovej encefalopatie (pozri časti 4.3 a 4.4). Intramuskulárne podávanie sa má zvážiť ak intravenóznym spôsobom podávania nie je možný alebo je pre pacienta menej vhodný. Pri dávkach vyšších ako 2 g sa má použiť intravenózne podanie.

Ceftriaxón je kontraindikovaný u novorodencov (vo veku ≤ 28 dní), ak potrebujú (alebo sa predpokladá, že budú potrebovať) liečbu intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik, vrátane kontinuálnych infúzií s obsahom vápnika ako je parenterálna výživa, z dôvodu rizika precipitácie ceftriaxón-vápnikových solí (pozri časť 4.3).

Na rekonštitúciu injekčných liekoviek ceftriaxónu ani na ďalšie riedenie rekonštituovanej injekčnej liekovky na intravenózne podanie sa nemajú používať rozpúšťadlá s obsahom vápnika (napr. Ringerov roztok alebo Hartmannov roztok), pretože sa môžu vytvárať precipitáty. K precipitácii ceftriaxón-vápnikových solí môže tiež dochádzať, keď sa ceftriaxón mieša s roztokmi obsahujúcimi vápnik pri podávaní intravenózne infúzie v tej istej infúznej hadičke. Z tohto dôvodu sa ceftriaxón nesmie miešať ani súběžne podávať a roztokmi obsahujúcimi vápnik (pozri časti 4.3, 4.4 a 6.2).

Na predoperačnú profylaxiu infekcií v mieste chirurgického zákroku sa má ceftriaxón podávať 30 – 90 minút pred chirurgickým výkonom.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Intramuskulárne podávanie

Ceftriaxón AptaPharma sa môže podávať hlbokou intramuskulárnou injekciou. Intramuskulárne injekcie sa majú podávať dôkladne do veľkej časti relatívne veľkého svalu a nemá sa podávať viac ako 1 g na jedno miesto.

Ak sa používa lidokaín ako rozpúšťadlo, výsledný roztok sa nemá nikdy podávať intravenózne (pozri časť 4.3). Je potrebné vziať do úvahy informácie v Súhrne charakteristických vlastností lieku s lidokaínom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na ceftriaxón, na akékoľvek iný cefalosporín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy) v anamnéze.

Ceftriaxón je kontraindikovaný u:

- Predčasne narodených detí až do dosiahnutia 41 týždňov (gestačný vek + týždne života)*
- Donosených novorodencov (do veku 28 dní):
 - s hyperbilirubinémiou, žltackou alebo s hypoalbuminémiou alebo acidózou, pretože ide o stavy, pri ktorých dochádza k poruchám väzby bilirubínu*
 - ak potrebujú (alebo sa predpokladá, že budú potrebovať) liečbu intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo infúziami s obsahom vápnika z dôvodu rizika precipitácie ceftriaxón-vápnikových solí (pozri časti 4.4, 4.8 a 6.2).

* *In vitro* štúdie preukázali, že ceftriaxón môže vytesňovať bilirubín z jeho väzbových miest na sérovom albumíne, čo vedie k možnému riziku bilirubínovej encefalopatie u týchto pacientov.

Pred intramuskulárnou injekciou ceftriaxónu je potrebné vylúčiť kontraindikácie lidokaínu, ak sa používa roztok lidokaínu ako rozpúšťadlo (pozri časť 4.4). Pozri informácie v Súhrne charakteristických vlastností lieku lidokaínu, hlavne kontraindikácie.

Roztoky ceftriaxónu obsahujúce lidokaín sa nemajú nikdy podávať intravenózne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Podobne ako u všetkých betalaktámových antibiotík sa zaznamenali závažné a príležitostne fatálne hypersenzitívne reakcie (pozri časť 4.8). V prípade závažných hypersenzitívnych reakcií sa musí liečba ceftriaxónom okamžite ukončiť a musia sa prijať zodpovedajúce núdzové opatrenia. Pred začiatkom liečby je potrebné zistiť, či má pacient v anamnéze závažné hypersenzitívne reakcie na ceftriaxón, na iné cefalosporíny alebo na ktorýkoľvek iný typ betalaktámu. Opatrnosť je potrebná, ak sa podáva ceftriaxón pacientovi s anamnézou nezávažnej hypersenzitivity na iné betalaktámy.

V súvislosti s liečbou ceftriaxónom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo Lyellov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, frekvencia týchto udalostí však nie je známa (pozri časť 4.8).

Interakcie s liekmi obsahujúcimi vápnik

U predčasne narodených novorodencov a donosených novorodencov mladších ako 1 mesiac boli opísané prípady fatálnych reakcií spojených s ceftriaxón-vápnikovými precipitátmi v pľúcach a obličkách. Z nich minimálne jedno dieťa dostávalo ceftriaxón a vápnik v rozdielnych časoch a prostredníctvom rozdielnych intravenózných infúzií. V dostupných vedeckých údajoch nie sú žiadne hlásenia o potvrdených intravaskulárnych precipitáciách u iných pacientov, než sú novorodenci, liečených s ceftriaxónom a roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo inými liekmi obsahujúcimi vápnik. *In vitro* štúdie preukázali, že u novorodencov je zvýšené riziko precipitácie ceftriaxón-vápnikových solí v porovnaní s inými vekovými skupinami.

U všetkých pacientov bez ohľadu na vek sa ceftriaxón nesmie miešať ani podávať súbežne s inými intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik, ani prostredníctvom rozličných infúzných liniek alebo podaním infúzie do rôznych miest. U pacientov starších ako 28 dní sa však môže ceftriaxón a roztoky obsahujúce vápnik podávať sekvenčne jeden po druhom pod podmienkou, že sa použijú infúzne linky do rôznych miest alebo že sa infúzne linky vymenia alebo prepláchnu fyziologickým roztokom medzi infúziami, aby sa zabránilo precipitácii. U pacientov vyžadujúcich si kontinuálnu infúziu roztokov celkovej parenterálnej výživy obsahujúcej vápnik (total parenteral nutrition - TPN) môžu zdravotnícki pracovníci zvážiť použitie alternatívnej antibiotickej liečby, ktorá nepredstavuje podobné riziko tvorby precipitátov. Ak sa rozhodne, že liečba ceftriaxónom je nevyhnutná u pacientov na kontinuálnej výžive, môžu sa TPN roztoky a ceftriaxón podávať súbežne, i keď cez rozdielne infúzne linky do rôznych miest. Prípadne sa môže infúzia TPN roztokov prerušiť na obdobie infúzie ceftriaxónu a infúzne linky prepláchnuť medzi podaním roztokov (pozri časti 4.3, 4.8, 5.2 a 6.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ceftriaxónu AptaPharma u novorodencov, dojčiat a detí boli stanovené pre dávkovanie opísané v časti Dávkovanie a spôsob podávania (pozri časť 4.2). Štúdie preukázali, že ceftriaxón, rovnako ako iné cefalosporíny, môžu vytesňovať bilirubín z väzby na sérový albumín.

Ceftriaxón AptaPharma je kontraindikovaný u nedonosených aj u donosených novorodencov (hlavne predčasne narodených) vystavených riziku rozvoja bilirubínovej encefalopatie (pozri časť 4.3).

Imunitne sprostredkovaná hemolytická anémia

U pacientov liečených cefalosporínovou triedou antibiotík vrátane ceftriaxónu sa pozorovala imunitne sprostredkovaná hemolytická anémia (pozri časť 4.8). Počas liečby ceftriaxónom sa u dospelých aj u detí hlásili závažné prípady hemolytickej anémie vrátane úmrtí.

Ak sa u pacienta vyvinie anémia počas liečby ceftriaxónom, je potrebné zvážiť diagnózu anémie spojenej s cefalosporínmi a vysadiť ceftriaxón až do zistenia etiológie.

Dlhodobá liečba

Počas dlhodobej liečby sa má v pravidelných intervaloch vyšetriť kompletný krvný obraz.

Kolitída/Prerastanie necitlivých mikroorganizmov

Počas liečby takmer všetkými antibiotikami vrátane ceftriaxónu sa hlásila kolitída súvisiaca s podávaním antibiotika a pseudomembranózna kolitída a ich závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po fatálnu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov s hnačkou počas podávania ceftriaxónu alebo po jeho podaní (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť ukončenie liečby ceftriaxónom a podávanie špecifickej liečby na *Clostridium difficile*. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku sa nemajú podávať. Podobne ako pri iných antibiotikách, môžu sa vyskytnúť superinfekcie vyvolané necitlivými mikroorganizmami.

Závažná insuficiencia obličiek a pečene

V prípade závažnej insuficiencie obličiek a pečene sa odporúča dôkladné klinické sledovanie z dôvodu bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.2).

Interferencia so sérologickým vyšetrením

Môže sa vyskytnúť interferencia pri Coombsovom teste, pretože ceftriaxón môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom testu. Ceftriaxón môže tiež spôsobiť falošne pozitívne výsledky testov na galaktozémiu (pozri časť 4.8).

Neenzymatické metódy stanovenia glukózy v moči môžu mať tiež falošne pozitívne výsledky. Počas liečby ceftriaxónom sa majú na stanovenie glukózy v moči použiť enzymatické metódy (pozri časť 4.8).

Ceftriaxón môže viesť k falošne zníženým hladinám glukózy v krvi získaných pomocou niektorých systémov na monitorovanie glukózy v krvi. Pozrite si, prosím, pokyny na použitie jednotlivých systémov. Ak je to potrebné, má sa zmeniť metóda testovania.

Antibakteriálne spektrum

Ceftriaxón má obmedzené spektrum antibakteriálnej aktivity a nemusí byť vhodný na použitie v monoterapii na liečbu niektorých typov infekcií, pokiaľ nebol potvrdený patogén (pozri časť 4.2). Pri polymikrobiálnych infekciách, kde medzi suspektné patogény patria organizmy rezistentné proti ceftriaxónu, sa má zvážiť podávanie ďalšieho antibiotika.

Použitie lidokaínu

V prípade, že sa ako rozpúšťadlo použije roztok lidokaínu, roztoky ceftriaxónu sa musia podať len vo forme intramuskulárnej injekcie. Pred použitím sa musia vziať do úvahy kontraindikácie lidokaínu, upozornenia a iné dôležité informácie, ktoré sú podrobne opísané v Súhrne charakteristických vlastností lieku lidokaínu (pozri časť 4.3). Roztok lidokaínu sa nemá nikdy podávať intravenózne.

Biliárna litiáza

Ak sa na sonograme spozorujú zatienenia, je potrebné vziať do úvahy možnosť precipitátov ceftriaxón-vápnikových solí. Pri sonografickom vyšetrení žlčníka sa pozorovali zatienenia, ktoré boli omylom považované za žlčníkové kamene a pozorovali sa častejšie pri dávkach ceftriaxónu 1 g denne a vyšších. Opatrnosť je potrebná hlavne v pediatrickej populácii. Tieto precipitáty vymiznú po prerušení liečby ceftriaxónom. Zriedkavo sa tieto ceftriaxónovo-vápnikové soli spájali so symptómami. V symptomatických prípadoch sa odporúča konzervatívna nechirurgická liečba a lekár má zvážiť prerušenie liečby ceftriaxónom na základe špecifického posúdenia prínosu a rizika (pozri časť 4.8).

Biliárna stáza

U pacientov liečených s ceftriaxónom sa zaznamenali prípady pankreatitídy, prípadne s etiológiou biliárnej obštrukcie (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov boli prítomné rizikové faktory biliárnej stázy a tvorby žlčového blata, napr. predchádzajúca hlavná liečba, závažné ochorenie a celková parenterálna výživa. Nie je možné vylúčiť úlohu ceftriaxónu ako spúšťača alebo pridruženého faktora biliárnej precipitácie súvisiacej s Ceftriaxónom AptaPharma.

Renálna litiáza

Hlásila sa renálna litiáza, ktorá bola reverzibilná po vysadení ceftriaxónu (pozri časť 4.8). V symptomatických prípadoch sa má urobiť sonografické vyšetrenie. Použitie u pacientov s anamnézou renálnej litiázy alebo s hyperkalciúriou má zvážiť lekár na základe špecifického posúdenia prínosu a rizika.

Jarischova-Herxheimerova reakcia (JHR)

U niektorých pacientov so spirochétovými infekciami sa môže krátko po začatí liečby ceftriaxónom vyskytnúť Jarischova-Herxheimerova reakcia (JHR). JHR je zvyčajne samoregulačný stav (ustúpi bez liečby) alebo sa môže liečiť symptomaticky. Ak sa táto reakcia vyskytne, liečba antibiotikami sa nemá prerušiť.

Encefalopatia

Pri použití ceftriaxónu bola hlásená encefalopatia (pozri časť 4.8), najmä u starších pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2) alebo s poruchami centrálného nervového systému.

Ak existuje podozrenie na encefalopatiu súvisiacu s ceftriaxónom (napr. znížená úroveň vedomia, zmenený duševný stav, myoklonus, kŕče), je potrebné zvážiť ukončenie užívania ceftriaxónu.

Sodík

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Tento liek obsahuje 82,8 mg sodíka v 1,0 g dávky, čo zodpovedá 4,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Tento liek obsahuje 165,6 mg sodíka v 2,0 g dávky, čo zodpovedá 8,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na rekonštitúciu injekčných liekoviek Ceftriaxónu AptaPharma ani na ďalšie riedenie rekonštituovanej injekčnej liekovky na intravenózne podanie sa nemajú používať rozpúšťadlá s obsahom vápnika, ako sú Ringerov roztok alebo Hartmannov roztok, pretože sa môžu vytvárať precipitáty. K precipitácii ceftriaxón-vápnikových solí môže tiež dochádzať, keď sa ceftriaxón mieša s roztokmi obsahujúcimi vápnik pri podávaní intravenózne infúzie v rovnakej infúznej hadičke. Ceftriaxón sa nesmie podávať súbežne s intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik, vrátane kontinuálnych infúzií obsahujúcich vápnik, ako je parenterálna výživa cez Y-spojku. U iných pacientov ako novorodencov, sa však môže ceftriaxón a roztoky obsahujúce vápnik podávať sekvenčne jeden po druhom pod podmienkou, že sa infúzne linky dôkladne prepláchnu kompatibilným roztokom medzi infúziami. *In vitro* štúdie u dospelých a novorodencov s plazmou získanou z krvi pupočnej šnúry preukázali, že u novorodencov je zvýšené riziko precipitácie ceftriaxón-vápnikových solí (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 a 6.2).

Súbežné podávanie s perorálnymi antikoagulanciami môže zvyšovať antagonistické účinky proti vitamínu K a riziko krvácania. Odporúča sa časté sledovanie INR (International Normalised Ratio) a následná úprava dávkovania antagonistov vitamínu K podľa týchto výsledkov aj počas liečby ceftriaxónom aj po jej ukončení (pozri časť 4.8).

Existujú protichodné dôkazy o potenciálnom zvýšení renálnej toxicity aminoglykozidov pri používaní s cefalosporínmi. V takýchto prípadoch sa odporúča dôkladné sledovanie hladín aminoglykozidov (a renálnej funkcie) v klinickej praxi.

V *in vitro* štúdií sa po podaní kombinácie chloramfenikol a ceftriaxón pozorovali antagonistické účinky. Klinický význam tohto nálezu nie je známy.

Nie sú žiadne hlásenia o interakcii medzi ceftriaxónom a perorálnymi liekmi obsahujúcimi vápnik ani o interakcii medzi intramuskulárnym ceftriaxónom a liekmi obsahujúcimi vápnik (intravenóznymi alebo perorálnymi).

V zriedkavých prípadoch môže byť u pacientov liečených ceftriaxónom falošne pozitívny Coombsov test. Ceftriaxón, podobne ako iné antibiotiká, môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom testov na galaktozémiiu.

Takisto neenzymatické metódy stanovenia glukózy v moči môžu mať falošne pozitívne výsledky. Z toho dôvodu sa počas liečby ceftriaxónom majú na stanovenie glukózy v moči použiť enzymatické metódy.

Nepozorovala sa žiadna porucha renálnej funkcie po súbežnom podaní vysokých dávok ceftriaxónu a silných diuretík (napr. furosemidu).

Súbežné podávanie probenecidu neznižuje elimináciu ceftriaxónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ceftriaxón prechádza placentárnou bariérou. Je iba obmedzené množstvo údajov o použití ceftriaxónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska embryonálneho/fetálneho, perinatálneho a postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Ceftriaxón sa má podávať počas gravidity a predovšetkým počas prvého trimestra gravidity len v prípade, že prínos prevyšuje riziko.

Dojčenie

Ceftriaxón sa vylučuje do materského mlieka v nízkych koncentráciách, pri podávaní terapeutických dávok ceftriaxónu sa však nepredpokladajú žiadne účinky u dojčených detí. Nie je však možné vylúčiť riziko hnačky a mykotickej infekcie slizníc. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu ceftriaxónom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Reprodukčné štúdie nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu mužov alebo žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby ceftriaxónom sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. závrat), ktoré môžu ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov majú byť pacienti opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ceftriaxónu sú eozinofília, leukopénia, trombocytopénia, hnačka, vyrážka a zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Údaje na stanovenie frekvencie ADR (nežiaducich reakcií) ceftriaxónu pochádzajú z klinických štúdií.

Na klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledovná konvencia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ^a
Infekcie a nákazy		mykotická infekcia genitálií	Pseudomembránová kolitída ^b	superinfekcia ^b
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília leukopénia trombocytopénia	granulocytopénia anémia koagulopatia		hemolytická anémia ^b agranulocytóza
Poruchy imunitného systému				anafylaktický šok anafylaktická reakcia anafylaktoidná reakcia hypersensitivita ^b

				Jarischova-Herxheimerova reakcia _b
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy závrat	encefalopatia	kŕče
Poruchy ucha a labyrintu				vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			bronchospazmus	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ^b riedka stolica	nauzea vracanie		pankreatitída ^b stomatitída glositída
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov			Precipitácia v žlčníku ^b kernikterus Hepatitída ^c Cholestatická hepatitída ^{b,c}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	pruritus	urtikária	Stevensov - Johnsonov syndróm ^b toxická epidermálna nekrolýza ^b multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) ^b
Poruchy obličiek a močových ciest			hematúria glykozúria	oligúria precipitácia v obličkách (reverzibilná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		flebitída bolesť v mieste podania injekcie pyrexia	edém zimnica	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi		falošne pozitívny výsledok Coombsovo testu ^b falošne pozitívny výsledok testu na galaktozému ^b falošne pozitívny

				výsledok stanovenia glukózy neenzymatickými metódami ^b
--	--	--	--	---

^a Na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Keďže tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu, preto sú zaradené ako neznáme.

^b Pozri časť 4.4

^c Obvykle reverzibilná po vysadení ceftriaxónu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy

Hlásenia o hnačke po použití ceftriaxónu môžu súvisieť s *Clostridium difficile*. Je potrebné začať vhodnú liečbu tekutinami a elektrolytmi (pozri časť 4.4).

Precipitácia ceftriaxón-vápnikových solí

U predčasne narodených detí a donosených novorodencov (vo veku do 28 dní), ktorí boli intravenózne liečení ceftriaxónom a vápnikom sa hlásili závažné a v niektorých prípadoch fatálne nežiaduce udalosti. Po smrti sa pozorovala precipitácia ceftriaxón-vápnikových solí v pľúcach a obličkách. Vysoké riziko precipitácie u novorodencov je spôsobené malým objemom krvi a dlhším biologickým polčasom ceftriaxónu v porovnaní s dospelými (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Hlásili sa prípady precipitácie v močovom trakte, predovšetkým u detí liečených vysokými dávkami (napr. ≥ 80 mg/kg/deň alebo celkovými dávkami presahujúcimi 10 gramov) a u tých, ktoré mali iné rizikové faktory (napr. dehydratácia alebo ak sú pripútané na lôžko). Tieto udalosti môžu byť asymptomatické alebo symptomatické a môžu viesť obštrukcii močových ciest a postrenálnemu akútne obličkovému zlyhaniu, ktoré je zvyčajne reverzibilné po ukončení podávania ceftriaxónu (pozri časť 4.4).

Pozorovala sa precipitácia ceftriaxón-vápnikových solí v žlčníku, predovšetkým u pacientov liečených vyššími dávkami ako je odporúčaná štandardná dávka. Prospektívne štúdie s deťmi preukázali rôznu incidenciu precipitácie po intravenóznom podaní - v niektorých štúdiách nad 30 %. Zdá sa, že incidencia je nižšia pri pomalejšej infúzii (20-30 minút). Tento účinok je zvyčajne asymptomatický, ale v zriedkavých prípadoch je tvorba precipitátov sprevádzaná klinickými symptómami, ako sú bolesť, nauzea a vracanie. V týchto prípadoch sa odporúča symptomatická liečba. Po ukončení liečby ceftriaxónom je precipitácia zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť príznaky nauzey, vracania a hnačky. Koncentrácie ceftriaxónu nie je možné znížiť hemodialýzou ani peritoneálnou dialýzou. Neexistuje špecifické antidotum. Liečba predávkovania má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD04.

Mechanizmus účinku

Ceftriaxón inhibuje syntézu bakteriálnej bunkovej steny po naviazaní sa na proteíny viažuce penicilín (PBP, penicillin binding proteins). To má za následok prerušenie biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykán), čo vedie k lýze bakteriálnej bunky a jej odumretiu.

Rezistencia

Bakteriálna rezistencia na ceftriaxón môže byť zapríčinená jedným alebo viacerými z nasledovných mechanizmov:

- hydrolýza betalaktamázami vrátane betalaktamáz s rozšíreným spektrom (ESBL, extended-spectrum beta-lactamases), karbapenemáz a Amp C enzýmov, ktoré môžu byť indukované alebo trvalo aktivované u niektorých aeróbných gramnegatívnych bakteriálnych kmeňov.
- znížená afinita proteínov viažucich penicilín k ceftriaxónu.
- vonkajšia nepriepustnosť membrán u gramnegatívnych organizmov.
- bakteriálne efluxné pumpy.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) sú nasledovné:

Patogén	Test rozpustnosti (MIC, mg/l)	
	Citlivé	Rezistentné
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (Skupiny A, B, C a G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Viridujúce streptokoky	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Neprislúchajúci žiadnemu kmeňu	≤ 1 ^d	> 2

- a. Citlivosť sa posudzuje podľa citlivosti na cefoxitín.
- b. Citlivosť sa posudzuje podľa citlivosti na penicilín.
- c. Izoláty s MIC ceftriaxónu vyššou ako je hraničná hodnota citlivosti sú zriedkavé a ak sa zistia, majú sa testovať znova a po ich potvrdení sa majú poslať do referenčného laboratória.
- d. Hraničné hodnoty sa vzťahujú na dennú intravenóznou dávku 1 g x 1 a vysokú dávku minimálne 2 g x 1.

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

Prevalencia získanej rezistencie sa u vybraných kmeňov môže líšiť geograficky a v čase a informácie o lokálnej situácii rezistencie sú preto potrebné, najmä v prípadoch liečby závažných infekcií. Keď je lokálny výskyt rezistencie taký vysoký, že účinnosť ceftriaxónu v liečbe niektorých infekcií môže byť sporná, vyžaduje sa odborné posúdenie prípadu.

Bežne citlivé druhy

Grampozitívne aeróby

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)[‡],
Koagulázo-negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín)[‡]
Streptococcus pyogenes (skupina A)
Streptococcus agalactiae (skupina B)
Streptococcus pneumoniae
Skupina viridujúcich streptokokov

Gramnegatívne aeróby

Borrelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Treponema pallidum

Druhy, pre ktoré získaná rezistencia môže byť problém

Grampozitívne aeróby

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegatívne aeróby

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaeróby

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Inherentne rezistentné druhy

Grampozitívne aeróby

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegatívne aeróby

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeróby

Clostridium difficile

Iné

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

‡ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na ceftriaxón

+ Výskyt rezistencie >50% v aspoň jednej oblasti

% Kmene produkujúce ESBL sú vždy rezistentné

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Intravenózne podávanie

Po intravenóznom bolusovom podaní dávky 500 mg a 1 g ceftriaxónu sa dosahujú priemerné maximálne plazmatické hladiny ceftriaxónu približne 120 a 200 mg/l, v uvedenom poradí. Po intravenóznej infúzii 500 mg, 1 g a 2 g ceftriaxónu sa dosahujú plazmatické hladiny ceftriaxónu približne 80, 150 a 250 mg/l, v uvedenom poradí.

Intramuskulárne podávanie

Po intramuskulárnej injekcii sa dosahujú približne polovičné priemerné maximálne plazmatické hladiny ako sú hodnoty pozorované po intravenóznom podaní ekvivalentnej dávky. Maximálna plazmatická koncentrácia po jednorazovej intramuskulárnej dávke 1 g je asi 81 mg/l a dosahuje sa 2 - 3 hodiny po podaní. Plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času po intramuskulárnom podaní je ekvivalentná ploche pod krivkou po intravenóznom podaní ekvivalentnej dávky.

Distribúcia

Distribučný objem ceftriaxónu je 7 - 12 l. Koncentrácie oveľa vyššie ako sú minimálne inhibičné koncentrácie väčšiny dôležitých patogénov sú detegovateľné v tkanivách vrátane pľúc, srdca, žľazových ciest/pečene, mandlí, stredného ucha a nosovej sliznice, kostí a v cerebrospinálnej, pleurálnej, prostatickej a synoviálnej tekutine. Po opakovanom podávaní sa pozoruje zvýšenie priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) o 8 - 15 %; rovnovážny stav sa dosahuje vo väčšine prípadov v priebehu 48 - 72 hodín v závislosti od cesty podávania.

Penetrácia do špecifických tkanív

Ceftriaxón prechádza do meningov. Penetrácia je najväčšia pri zapálených meningoch. Priemerné maximálne koncentrácie ceftriaxónu v (*cerebrospinal fluid*, CSF) u pacientov s bakteriálnou meningitídou dosahovali hodnotu až 25 % plazmatických hladín v porovnaní s 2 % plazmatických hladín u pacientov s nezapálenými meningami. Maximálne koncentrácie ceftriaxónu v CSF sa dosahujú

približne 4-6 hodín po intravenózne inžekcii. Ceftriaxón prestupuje placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka v nízkych koncentráciách (pozri časť 4.6).

Väzba na proteíny

Ceftriaxón sa reverzibilne viaže na albumín. Väzba na plazmatické proteíny je približne 95 % pri plazmatických koncentráciách nižších ako 100 mg/l. Väzba je saturatel'ná a so stúpajúcou koncentráciou sa percento viazaného ceftriaxónu znižuje (až 85 % pri plazmatickej koncentracii 300 mg/l).

Biotransformácia

Ceftriaxón nie je metabolizovaný systémovo; je však konvertovaný bakteriálnou flórou v tenkom čreve na neaktívne metabolity.

Eliminácia

Plazmatický klírens celkového ceftriaxónu (viazaného a neviazaného) je 10 – 22 ml/min. Renálny klírens je 5 – 12 ml/min. 50 - 60 % ceftriaxónu sa vylučuje v nezmenenej forme močom, predovšetkým glomerulárnou filtráciou, zatiaľ čo 40 - 50 % sa vylučuje v nezmenenej forme žlčou. Eliminačný polčas celkového ceftriaxónu u dospelých je približne 8 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je farmakokinetika ceftriaxónu len minimálne ovplyvnená s mierne zvýšeným polčasom (menej ako dvojnásobne), dokonca aj u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Relatívne nízke zvýšenie polčasu pri poruche funkcie obličiek sa vysvetľuje kompenzačným zvýšením nerenálneho klírensu, čo je dôsledkom zníženia väzby na proteíny a zodpovedajúceho zvýšenia nerenálneho klírensu celkového ceftriaxónu.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nezvyšuje eliminačný polčas z dôvodu kompenzačného zvýšenia renálneho klírensu. To je zapríčinené aj zvýšením voľnej frakcie ceftriaxónu v plazme, čo prispieva k pozorovanému paradoxnému zvýšeniu celkového klírensu liečiva, so zvýšením distribučného objemu paralelne so zvýšením celkovému klírensu.

Starší pacienti

Priemerný eliminačný polčas sa zvyčajne u starších ľudí vo veku vyššom ako 75 rokov dvojnásobne až trojnásobne predlžuje v porovnaní s mladými dospelými pacientmi.

Pediatrická populácia

Polčas ceftriaxónu je predĺžený u novorodencov. Od narodenia do veku 14 dní môžu byť hladiny voľného ceftriaxónu ďalej zvýšené pôsobením faktorov, ako je znížená glomerulárna filtrácia a zmenená väzba na proteíny. V detstve je polčas nižší ako u novorodencov alebo dospelých. Plazmatický klírens a distribučný objem celkového ceftriaxónu sú vyššie u novorodencov, dojčiat a detí ako u dospelých.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ceftriaxónu je nelineárna a všetky základné farmakokinetické parametre, okrem eliminačného polčasu, sú závislé od dávky, ak vychádzame z celkových koncentrácií liečiva, zvyšujú sa menej ako proporcionálne s dávkou. Nelinearita je zapríčinená saturáciou väzby na plazmatické proteíny a pozoruje sa preto pre celkový plazmatický ceftriaxón, nie však pre voľný (neviazaný) ceftriaxón.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Rovnako ako u iných betalaktámov, farmakokinetický-farmakodynamický index demonštrujúcinajlepšiu koreláciu účinnosti *in vivo* predstavuje percento dávkovacieho intervalu, v rámci ktorého je

koncentrácia neviazaného liečiva vyššia ako je minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) ceftriaxónu pre individuálne cieľové kmene (t.j. %T > MIC).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že vysoké dávky ceftriaxón-vápnikových solí viedli k tvorbe konkrementov a precipitátov v žlčníku u psov a opíc, čo sa potvrdilo, že je reverzibilné. Štúdie na zvieratách nedokázali reprodukčnú toxicitu a genotoxicitu. Karcinogénne štúdie s ceftriaxónom sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Na základe údajov z literatúry je ceftriaxón inkompatibilný s amsakrínom, vankomycínom, flukonazolom, aminoglykozidmi a labetalolom.

Roztoky s obsahom ceftriaxónu sa nemajú miešať s inými látkami ani pridávať k iným roztokom, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Obzvlášť rozpúšťadlá obsahujúce vápnik (napr. Ringerov roztok alebo Hartmanov roztok) sa nemajú používať na rekonštitúciu ceftriaxónu v injekčných liekvočkách ani na ďalšie riedenie rekonštituovanej injekčnej liekovky pred intravenóznym podaním, pretože sa môžu tvoriť precipitáty. Ceftriaxón sa nesmie miešať ani podávať súbežne s roztokmi obsahujúcimi vápnik vrátane celkovej parenterálnej výživy (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

6.3 Čas použiteľnosti

Pred rekonštitúciou: 3 roky.

Po rekonštitúcii:

Z mikrobiologického hľadiska, ak spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, má sa rekonštituovaný roztok použiť okamžite po príprave. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred rekonštitúciou:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii:

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok
10 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla triedy III s gumovou silikónovanou brómbutylovou zátkou a utesené hliníkovým viečkom s červeným plastovým uzáverom, v papierovej škatuľke.
Balenia s 10 injekčnými liekovkami v škatuľke.

Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok
50 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla triedy III s gumovou silikónovanou brómbutylovou zátkou a utesené hliníkovým viečkom s fialovým plastovým uzáverom, v papierovej škatuľke.
Balenia s 5 alebo 10 injekčnými liekovkami v škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Koncentrácie na intravenóznou injekciu: 100 mg/ml
Koncentrácie na intravenóznou infúziu: 50 mg/ml
(Ďalšie informácie si pozrite v časti 4.2.)

Len na jednorazové použitie.

Príprava injekčného a infúzneho roztoku

Odporúča sa použitie čerstvo pripravených roztokov. Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

Ceftriaxón AptaPharma sa nemá miešať v tej istej injekčnej striekačke s iným liekom ako 1% (10 mg/ml) roztokom lidokaíniom-chloridu (len na intramuskulárnu injekciu).
Infúzna hadička sa má po každom podávaní prepláchnuť.

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Na **i.v. injekciu** sa 1 g Ceftriaxónu AptaPharma rozpustí v 10 ml vody na injekcie. Injekcia sa má podať počas 5 minút priamo do žily alebo pomocou hadičky na intravenóznou infúziu.

Na **i.m. injekciu** sa 1 g Ceftriaxónu AptaPharma rozpustí v 3,5 ml 1 % (10 mg/ml) roztoku lidokaíniom-chloridu. Roztok sa má podať hlbokou intramuskulárnou injekciou. Dávky vyššie ako 1 g sa majú rozdeliť a podať injekciou na viac ako jedno miesto.

Na **krátku i.v. infúziu** sa 1 g Ceftriaxónu AptaPharma rozpustí v 20 ml vody na injekcie, 0,9 % (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného, 0,45 % (4,5 mg/ml) roztoku chloridu sodného + 2,5 % (25 mg/ml) roztok glukózy, 5 % (50 mg/ml) alebo 10 % (100 mg/ml) roztoku glukózy, 6 % (60 mg/ml) roztoku dextransu v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy alebo 6 - 10 % (60-100 mg/ml) roztoku hydroxyetylškrobu.

Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Na **i.v. injekciu** sa 2 g Ceftriaxónu AptaPharma rozpustí v 40 ml vody na injekcie, 0,9 % (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného, 0,45 % (4,5 mg/ml) roztoku chloridu sodného + 2,5 % (25 mg/ml) roztok glukózy, 5 % (50 mg/ml) alebo 10 % (100 mg/ml) roztoku glukózy, 6 % (60 mg/ml) roztoku dextransu v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy alebo 6 - 10 % (60-100 mg/ml) roztoku hydroxyetylškrobu.

Infúzia sa má podávať počas minimálne 30 minút. Pozri tiež informácie v časti 6.2.

U novorodencov sa majú intravenózne dávky podávať počas 60 minút, aby sa znížilo potenciálne riziko bilirubínovej encefalopatie.

Odtiene farieb od bezfarebnej až po žltú neovplyvňujú účinnosť lieku.

Použite iba číre roztoky bez viditeľných častôčiek.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ceftriaxón AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0066/21-S
Ceftriaxón AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0067/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021