

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftriaxon Kabi 1 g
prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku pro injekční roztok obsahuje ceftriaxonum dinatricum ekvivalentní 1 g ceftriaxonum.

Obsah sodíku: 83 mg (ekvivalentní 3,6 mmol).

Přípravek neobsahuje pomocné látky ani konzervační přísady.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Popis přípravku: injekční lahvičky obsahují bílý až nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ceftriaxon Kabi 1 g je indikován k léčbě následujících infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na ceftriaxon (viz bod 5.1), a pokud je parenterální léčba nezbytná:

- infekce ušní, nosní a krční
- infekce dolních cest dýchacích
- infekce ledvin a močového ústrojí
- infekce kůže a měkkých tkání, včetně infekce ran
- infekce pohlavních orgánů, včetně gonorey
- infekce břišní (peritonitida)
- infekce kostí a kloubů
- septikémie
- meningitida
- perioperační profylaxe u pacientů se zvýšeným rizikem infekcí
- lymská borelióza (stadium II a III)
- léčba neutropenické horečky

V úvahu musí být vzato oficiální místní doporučení pro použití antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Ceftriaxon Kabi 1 g, prášek pro injekční roztok se má podávat pomalu intravenózně jako bolus nebo aplikovat hluboko intramuskulárně po rekonstituci roztokem podle návodu (viz také bod 6.6).

Dávkování a způsob podání se stanoví podle závažnosti a místa infekce, s ohledem na citlivost mikroorganismu, věk a stav pacienta.

Normální dávkování

Dospělí a mladiství starší 12 let s tělesnou hmotností ≥ 50 kg:

Obvyklá je dávka 1–2 g ceftriaxonu, podaná jednou za den (každých 24 hodin). V případě vážných infekcí nebo infekcí, které jsou zapříčiněny méně citlivými mikroorganismy se může dávka zvýšit až na 4g, podané v jedné denní dávce intravenózně.

Novorozenci (0-14 dní):

20-50 mg na kg těl.hm. intravenózně 1krát denně (ve 24 hodinových intervalech)

Při těžkých infekcích denní dávka 50 mg na kg těl. hm. se nesmí překročit.

Děti 15 dní -12 let s tělesnou hmotností < 50 kg:

20-80 mg na kg těl.hm. intravenózně 1krát denně (ve 24 hodinových intervalech).

Při těžkých infekcích se denní dávka 80 mg na kg těl. hm. nesmí překročit, s výjimkou meningitidy (viz bod 4.2: Doporučení speciálního dávkování).

Děti s tělesnou hmotností 50 kg a více dostávají obvykle stejné dávky jako dospělí 1krát denně (viz výše).

Starší pacienti:

Pro starší pacienty je doporučeno stejné dávkování jako pro dospělé - bez modifikací.

Věková skupina	Normální dávkování	Četnost
Novorozenci (0-14 dní)	20-50 mg/kg Maximálně: 50mg/kg	1krát denně
Děti 15 dní – 12 let < 50 kg:	20-80 mg/kg Maximálně: 80 mg/kg (- 100 mg/kg při meningitidě)	1krát denně
Mladiství 12 – 17 let >50 kg	1 – 2 g maximálně: 4 g	1krát denně
Dospělí >17 let	1 – 2 g maximálně: 4 g	1krát denně
Starší pacienti	1 – 2 g maximálně: 4 g	1krát denně

Doporučení speciálního dávkování

Meningitida:

Léčba začíná 100 mg na kg těl.hm. 1krát denně – nesmí překročit 4g na den. Po stanovení citlivosti patogenu se dávky mohou snížit. U novorozenců 0-14 dní nesmí dávka překročit 50 mg/kg /24 hod.

Perioperační profylaxe:

Normální denní dávka ceftriaxonu se podá 30-90 minut před chirurgickým výkonem. Obvykle stačí jedna denní dávka.

Gonorea:

Při nekomplikované gonoree u dospělých a mladistvých starších 12 let nebo vážících více než 50 kg se podává jednotlivá dávka 250 mg ceftriaxonu intramuskulárně. Je-li to nutné, zvýší se dávka v případě nižší citlivosti mikroorganismu. Pro tato dávkování jsou vhodné jiné formy přípravku.

Před zahájením léčby by měla být vyloučena současná nákaza *Treponema pallium* (lues).

Lymfská borelióza (stadium II a III):

U dospělých a mladistvých starších 12 let je léčivá dávka 2 g/den ceftriaxonu a léčba by měla trvat alespoň 14 dní. U těžkých případů, je referováno o dávkách až 4 g/den.

U dětí do 12 let se podává 50-100 mg/kg těl.hm./den až do maximální dávky 2 g s délkou trvání léčby alespoň 14 dní.

Porucha ledvin:

U pacientů s poruchou ledvin a clearance kreatininu >10 ml/min není třeba úprava dávek ceftriaxonu pokud funkce jater je normální. U poruchy ledvin se sníženou clearace kreatininu ≤ 10ml/min denní dávka ceftriaxonu by neměla přesáhnout 2 g u dospělých pacientů.

Porucha jater:

U pacientů s poruchou jater není třeba úprava dávek ceftriaxonu pokud funkce ledvin je normální (viz bod 4.8).

Porucha jater a ledvin:

Při současně závažné poruše ledvin a jater se musí sérová koncentrace ceftriaxonu monitorovat pravidelně a dávky je nutné upravit pro dospělé i pro děti (viz bod 4.4 a 5.2).

Hemodialýza nebo peritoneální dialýza:

Vzhledem k tomu, že ceftriaxon je velmi málo dialyzovatelný není potřeba přidatné dávky ceftriaxonu po dialýze. Sérová koncentrace by měla být monitorována, aby se stanovilo, zda je nutné dávku přizpůsobit, jelikož eliminační rychlost u těchto pacientů může být snížena.

U pacientů s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) může být ceftriaxon podáván buď intravenózně nebo v případě přidružené infekce při CAPD může být přidán přímo do dialyzačního roztoku (např. 1-2 g ceftriaxonu v prvním dialyzačním roztoku v den léčby) (viz bod 6.6).

Způsob podání

Z důvodu možného vzniku precipitátů by pro rozpouštění ceftriaxonu a jeho další ředění pro podání v infuzi neměly být používány roztoky obsahující kalcium (např. Ringerův či Hartmannův roztok). Precipitáty ceftriaxonu a kalcia mohou vznikat také při smíšení ceftriaxonu a roztoků obsahujících kalcium v jedné infuzní lince. Z toho důvodu nesmí být ceftriaxon a roztoky obsahující kalcium míseny a/nebo podávány zároveň (viz body 4.3, 4.4 a 6.2).

Obvykle se ceftriaxon podává intravenózně. Intravenózní injekce by měla být podávána po dobu alespoň 2 až 4 minut přímo do žíly nebo prostřednictvím kanyly intravenózní infuzí 0,9% roztoku chloridu sodného nebo infuzním roztokem 5% glukózy.

Intramuskulární podání je vyhrazeno pouze k jednotlivému zásahu za výjimečné klinické situace a při zvážení prospěchu proti možnému riziku. Není indikováno při lymfické borelióze, v závažných případech jako sepsise nebo meningitida a u dětí mladších 12 let.

Intravenózní injekce:

Pro intravenózní injekci se přípravek Ceftriaxon Kabi 1g rozpustí v 10 ml vody na injekci. Podání injekce trvá 2-4 minuty. Jestliže přípravek Ceftriaxon Kabi 1 g je podán příliš rychle (rychleji než za 1 minutu) centrálním venózním katétre, může se objevit vážná arytmie.

Rekonstituované roztoky jsou světle žluté, což neovlivňuje účinnost nebo snášenlivost přípravku Ceftriaxon Kabi 1 g.

Rekonstituované roztoky je nutné zkontrolovat vizuálně. Pouze čiré roztoky, neobsahující částice, se smějí používat.

Rekonstituovaný roztok je určen k jednorázovému podání a jakýkoli nespoteřebovaný zbytek musí být odborně znehodnocen.

Intramuskulární injekce:

Pro intramuskulární podání se Ceftriaxon Kabi 1g, prášek pro injekční roztok, ředí 3,5 ml roztoku 1% hydrochloridu lidokainu (viz také bod 6.6). Injekce se aplikuje hluboko do musculus gluteus. Do jednoho místa by neměl být aplikován více než 1 g ceftriaxonu. Maximální množství podané intramuskulárně nesmí přesáhnout 2g/den.

Injekce se nesmí podat intravazálně, jelikož intravazální podání lidokainu může způsobit vážné nežádoucí účinky. Je třeba vzít v úvahu souhrn údajů o přípravku pro zvolený roztok 1% hydrochloridu lidokainu.

Intramuskulární podání přípravku Ceftriaxon Kabi 1 g je kontraindikováno při léčbě lymfické boreliózy (fáze II a III), při léčbě závažných infekcí a pro děti do 12 let.

Délka trvání léčby

Délka trvání léčby obvykle závisí na charakteru infekce. Obvykle se ceftriaxon podává alespoň 48-72 hodin poté, co se tělesná teplota normalizuje a dojde k potlačení bakteriální infekce. Je nutné brát v úvahu doporučené dávkování pro speciální indikace.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku ceftriaxon nebo na jiné cefalosporiny.

Dřívější okamžitá a/nebo závažná přecitlivělost na penicilin nebo jiná betalaktamová antibiotika (viz bod 4.4).

Ceftriaxon je kontraindikován u:

- nedonošených novorozenců až do přepočteného věku 41 týdnů (gestační týdny + týdny po narození)
- donošených novorozenců (do 28. dne)
 - se žloutenkou, hypoalbuminemií nebo acidózou, což jsou situace při kterých je pravděpodobné, že bude narušena vazba bilirubinu na bílkoviny krevní plazmy.
 - pokud vyžadují (nebo se předpokládá, že budou vyžadovat) intravenózní podávání kalcia nebo roztoků s obsahem kalcia. Důvodem je riziko precipitace ceftriaxonu s kalciumem (viz body 4.4, 4.8 a 6.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe Mohou se objevit různě závažné reakce z přecitlivosti až po anafylaktický šok (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnost se vyžaduje u již vzniklé přecitlivělosti na penicilin nebo na jiné léčivé betalaktamové přípravky, vzhledem k možnosti zkřížené alergie.

Reakce z přecitlivělosti jsou mnohem pravděpodobnější u pacientů s jinými typy přecitlivělosti nebo s bronchiálním astmatem.

Injekce ceftriaxonu se musí používat se zvláštní opatrností u pacientů s alergickou diatézou, vzhledem k tomu, že reakce z přecitlivosti se může objevit rychleji a je po intravenózní injekci mnohem závažnější (viz bod 4.8).

Závažné akutní reakce z přecitlivělosti a anafylaktický šok vyžadují okamžité přerušení podávání ceftriaxonu a zahájení příslušných mimořádných opatření.

U závažné poruchy ledvin doprovázené jaterní insuficiencí, se požaduje snížení dávkování, jak je navrženo v bodě 4.2.

V případě současné poruchy renální a jaterní funkce, se musí sérová hladina ceftriaxonu sledovat v pravidelných intervalech.

Každé podání antibiotik může vyvolat mnohonásobnou rezistenci patogenů vůči použité léčivé látce. Je nutné věnovat pozornost příznakům následných sekundárních infekcí těmito patogeny (včetně kvasinek a hub). Podle toho je nutné léčit sekundární infekci (viz také bod 5.1). Pseudomembranózní kolitidu, která je většinou zapříčiněna *Clostridium difficile*, a která je potenciálně život ohrožující komplikací, je nutno vzít v úvahu u pacientů, u nichž se objeví závažné a přetrvávající, také krvavé průjmy během léčby ceftriaxonem nebo po ní (viz bod 4.8).

Přerušení léčby ceftriaxonem by se mělo vzít v úvahu s ohledem na výchozí indikaci a je nutné zahájit příslušnou léčbu: podání specifických antibiotik/chemoterapeutik s klinicky osvědčeným účinkem. Antiperistaltika jsou kontraindikována.

Interakce s přípravky obsahujícími kalcium

Byly popsány případy fatálních reakcí výskytu precipitátů ceftriaxonu a kalcia v plicích a ledvinách u nedonošených novorozenců a donošených novorozenců mladších než 1 měsíc. Nejméně jeden z nich dostal ceftriaxon a kalcium v jinou dobu a jinou intravenózní cestou. Případy intravaskulární precipitace u jiných pacientů než u novorozenců léčených ceftriaxonem a roztoky obsahujícími kalcium či jinými přípravky s obsahem kalcia nebyly z dostupných vědeckých údajů potvrzeny. Výsledky in vitro studií ukázaly, že novorozenci mají v porovnání s ostatními věkovými skupinami zvýšené riziko vzniku těchto precipitátů.

U pacientů všech věkových kategorií nesmí být ceftriaxon mísen či podáván zároveň s jakýmkoli intravenózním roztokem obsahujícím kalcium, a to ani v rozdílných infuzních linkách nebo na různých místech. Avšak u pacientů starších 28 dní je možné ceftriaxon a roztoky obsahující kalcium podávat následně jeden po druhém za předpokladu, že budou aplikovány v odlišných místech, jiným infuzním setem či po důkladném propláchnutí infuzního setu mezi jednotlivými infuzemi fyziologickým roztokem, aby se zabránilo vzniku precipitátů. U pacientů vyžadujících kontinuální infuze roztoků totální parenterální výživy (TPV) obsahujících kalcium, může ošetřující lékař zvážit podání alternativní antibakteriální terapie, která s sebou nese riziko vzniku precipitátů. Pokud je podání ceftriaxonu u takovýchto pacientů považováno za nezbytné, mohou být ceftriaxon a roztoky totální parenterální výživy podány současně, avšak odlišnými infuzními linkami na odlišných místech. Jinou možností je pozastavení infuze TPV po dobu podávání ceftriaxonu a následné propláchnutí infuzní linky mezi oběma infuzemi (viz body 4.3, 4.8, 5.2 a 6.2).

Vzhledem k riziku fyzikální a chemické inkompability přípravku Ceftriaxon Kabi 1 g musí být rekonstituován a mísen pouze s roztoky a léčivými přípravky, které jsou specifikovány v bodě 4.2.

Ceftriaxon se může sražet ve žlučníku a v ledvinách a potom může být viditelný jako stíny na ultrazvuku (viz sekce 4.8). Toto se může přihodit u pacientů jakéhokoliv věku, ale je to častější u novorozenců a malých dětí, kterým se většinou podávají vyšší dávky ceftriaxonu podle tělesné hmotnosti.

U dětí se nedoporučují vyšší dávky než 80 mg /kg těl.hm.–s výjimkou meningitidy-z důvodu zvýšeného rizika sraženin ve žlučníku. Není jasná průkaznost žlučových kamenů nebo akutní cholecystitidy u dětí nebo u malých dětí léčených ceftriaxonem, doporučuje se konzervativní postup léčby při sraženině ceftriaxonu ve žlučníku (viz také bod 4.8).

Pacienti s rizikovými faktory žlučnickové stáze/usazenin, např. po předchozí závažnější léčbě, závažném onemocnění a celkové parenterální výživě mají vyšší riziko pankreatitidy (viz také bod 4.8). Spouštěcí úlohu ceftriaxonu ve vztahu ke žlučnickové sraženině nelze vyloučit.

Cefalosporiny jako třída mají tendenci se absorbovat na membrány červených krvinek a reagovat s protilátkami směřovanými proti léčivému přípravku, zapříčinit pozitivní Coombsův test a příležitostně mírnou hemolytickou anemii. Vzhledem k tomu, mohou vytvářet zkříženou reaktivitu s peniciliny.

U prokázaných nebo podezřelých infekcí zapříčiněných *Pseudomonas aeruginosa* je nutné vzít v úvahu, že v některých evropských státech je vysoká rezistence (>60%) na ceftriaxon (viz bod 5.1). U infekcí, jejichž příčinou je *Pseudomonas aeruginosa* s prokázanou citlivostí na ceftriaxon se doporučuje kombinace s aminoglykosidy, aby se zabránilo sekundární rezistenci.

U infekcí způsobených jinými bakteriemi u pacientů s neuroopenickou horečkou by se intervenční léčba ceftriaxonem měla kombinovat s aminoglykosidy.

V případě současného podávání cefalosporinů a aminoglykosidů je nutno brát v úvahu fyzikální a chemickou inkompabilitu a zvýšené riziko oto- a nefrotoxicity.

Sledování renálních a jaterních funkcí a hematologických parametrů je nutné během dlouhodobé léčby v pravidelných intervalech (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,6 mmol (nebo 83 mg) sodíku v l dávce, což je nutné brát v úvahu u pacientů s kontrolovanou sodíkovou dietou.

V případě intramuskulárního podání ceftriaxonu při rekonstituci je nutné brát v úvahu Souhrn údajů o přípravku určený pro zvolený lidokain.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bakteriostatická antibiotika

Bakteriostatická antibiotika, jako je chloramfenikol a tetracyklin, mohou být antagonisty aktivity baktericidních antibiotik jako je ceftriaxon, zvláště u akutních infekcí provázených rychlou proliferací mikroorganismů.

Současné podávání ceftriaxonu a bakteriostatických antibiotik se proto nedoporučuje.

Ceftriaxon/probenecid

Na rozdíl od jiných cefalosporinů, probenecid nezabraňuje tubulární sekreci ceftriaxonu.

Orální kontraceptiva:

Ceftriaxon může nepříznivě ovlivnit účinnost hormonálních kontraceptiv. Proto je vhodné použít doplňková nehormonální antikoncepční opatření.

Ostatní:

Laboratorní diagnostické testy

Coombsův test může být falešně pozitivní během léčby ceftriaxonem (viz bod 4.4)

Neenzymatické metody stanovení glukózy v moči mohou dávat falešně pozitivní výsledky. Z těchto důvodů, by glukóza v moči během léčby ceftriaxonem měla být stanovena enzymaticky.

Ceftriaxon může dávat falešně pozitivní výsledky stanovení galaktózy v krvi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití ceftriaxonu v průběhu těhotenství jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. Ceftriaxon prostupuje placentou. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu. Vzhledem k tomu, že bezpečnost použití ceftriaxonu u žen v průběhu těhotenství nebyla stanovena, může být ceftriaxon použit pouze jestliže je jeho použití jasně indikováno.

Kojení

Ceftriaxon přestupuje v nízkých koncentracích do mateřského mléka. Jestliže se u kojených dětí objeví průjem a plísňová infekce sliznice, musí být kojení přerušeno. Je nutné brát v úvahu možnost sensibilizace. Ceftriaxon smí být použit v průběhu laktace pouze po pečlivém vyhodnocení poměru prospěchu a rizika léčby lékařem.

Fertilita

V preklinických studiích bylo pozorováno snížení kvality spermií. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Intramuskulární podání

Není doporučeno intramuskulární podání ceftriaxonu a lidokainu v průběhu těhotenství.

V rámci studií na zvířatech léčených lidokainem byly pozorovány neurobehaviorální změny, avšak embryotoxické ani teratogenní účinky nebyly pozorovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ceftriaxon nemá nepříznivý vliv na pozornost při řízení a obsluze strojů. Avšak je nutné brát v úvahu nežádoucí účinky jako je hypotenze nebo vertigo (viz bod 4.8.)

4.8 Nežádoucí účinky

Byly hlášeny vzácné, závažné a v některých případech fatální nežádoucí reakce u nedonošených novorozenců i donošených novorozenců (mladších než 28 dní), kteří byli léčeni intravenózně podávaným ceftriaxonem a kalciumem. Post-mortem byly v plicích a ledvinách pozorovány precipitáty vápenaté soli ceftriaxonu.

Vysoké riziko precipitace u novorozenců je způsobeno jejich nízkým objemem krve a delším poločasem ceftriaxonu v porovnání s dospělými (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s použitím ceftriaxonu a seřazené podle četnosti výskytu jsou uvedeny níže.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100)	Vzácné ≥1/10000 až <1/1000	Velmi vzácné <1/10 000
Poruchy krve a lymfatického systému				Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie	Agranulocytóza (<500mm ³), nejčastěji po 10 dnech léčby a celkové dávce 20 g ceftriaxonu a více. Poruchy koagulace, trombocytopenie Malé prodloužení protrombinového času. Anémie (včetně hemolytické anémie).
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy, závrať, vertigo		
Gastrointestinální poruchy			Stomatitida, glositida, anorexie, nauzea, emeze, bolest břicha, řídká stolice nebo průjem. ¹		Pseudomembranózní enterokolitida ²
Poruchy ledvin a močových cest			Oligurie, zvýšení sérového kreatininu	Sraženiny ceftriaxonu v ledvinách u dětí starších 3 let ³	
Infekce a infestace			Mykóza pohlavních orgánů.		

			Superinfekce necitlivými mikroorganismy.		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Flebitida po intravenózním podání, kterou lze minimalizovat pomalým podáním injekce (po dobu 2-4 minut) Bolest v místě vpichu. ⁴ Bolest a zduření v místě vpichu se může objevit po intramuskulárním podání injekce.			
Porucha imunitního systému		Alergické reakce (např. dermatitida, kopřivka, exantém), pruritus, edematózní otok kůže a kloubů. ⁵ Léková horečka, třesení		Závažné, akutní reakce z přecitlivělosti až anafylaktický šok. Lyellův syndrom/toxická epidermolýza, Stevens-Johnsonův syndrom nebo erythema multiforme (při naléhavých opatřeních čtěte bod 4.4.)	
Poruchy jater a žlučových cest	Precipitace vápenatých solí ceftriaxonu ve žlučniku u dětí. Tato porucha je u dospělých vzácná*	Zvýšené sérové hladiny jaterních enzymů (AST, ALT, alkalická fosfatáza).			

¹Tyto nežádoucí účinky jsou převážně mírné a obvykle odezní v průběhu nebo po přerušení léčby.² Jestliže v průběhu léčby nebo po jejím ukončení dojde ke vzniku závažného, přetrvávajícího průjmu, je nutné zvážit, zda se nejedná o pseudomembranózní kolitidu, což je závažná, život ohrožující komplikace převážně způsobovaná *clostridium difficile* (viz také bod 4.4)

³K těmto nežádoucím účinkům dochází při léčbě vysokými dávkami (např. 80 mg/kg tělesné hmotnosti za den a více) nebo při celkových dávkách nad 10 g ceftriaxonu (což přesahuje maximální denní dávku 4 g) a za přítomnosti rizikových faktorů (např. omezený příjem tekutin). Tyto příznaky však odezní po ukončení léčby ceftriaxonem.

⁴Při rychlém intravenózním podání může docházet k reakcím nesnášenlivosti, jako je pocit tepla nebo nauzea, tomu lze zabránit pomalým podáním (2-4 minuty).

⁵Léčba spirochetózy, jako je lymfská borelióza, může vést k „Herxheimerově reakci“ projevující se jako horečka, třesení, bolest hlavy a bolest kloubů. Toto je následkem baktericidního účinku ceftriaxonu na *Borrelia burgdorferi*. Pacientům by mělo být vysvětleno, že se jedná o častý následek, který je obvykle způsoben antibiotickou léčbou lymfské boreliózy.

Příznaky jako jsou kožní reakce, pruritus, horečka, leukopenie, zvýšení jaterních enzymů, respirační poruchy a bolest kloubů byly často popisovány po dlouhodobé léčbě lymfské boreliózy ceftriaxonem. Částečně tyto poruchy odpovídají příznakům lymfské boreliózy.

*Byla hlášena případy sonografických abnormalit žlučníku u pacientů léčených ceftriaxonem; někteří z těchto pacientů měli také příznaky onemocnění žlučníku. Tyto abnormality se objevily na sonografu jako echo bez zvukových stínů nebo jako echo se zvukovými stínami naznačující usazeninu, která může být špatně vysvětlena jako žlučové kameny. Chemický původ tohoto sonograficky detekovaného materiálu byl stanoven převážně jako vápenatá sůl ceftriaxonu. Tento stav se zdá být přechodný, k odeznění dochází po přerušení léčby ceftriaxonem a po zavedení konzervativní léčby.

4.9 Předávkování

O žádném případě předávkování nebylo referováno.

Příznaky intoxikace

Typické příznaky předávkování se mohou očekávat v podobě nežádoucích účinků.

Kolika se objeví velmi vzácně při neuropatii nebo cholelitiáze při použití vysokých dávek nebo častějším podání než je doporučeno.

Léčba intoxikace

Excesivní koncentrace ceftriaxonu v séru nemůže být snížena hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Není specifické antidotum. Použije se symptomatická terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Ceftriaxon je parenterálně podaný, baktericidně působící betalaktamové antibiotikum.

Farmakoterapeutická skupina: cefalosporiny.

ATC kód J01DD04

Mechanismus účinku:

Baktericidní působení ceftriaxonu je dáno inhibicí tvorby buněčné stěny bakterií (během periody růstu) zapříčiněnou inhibicí penicilin vázajících proteinů (PBPs) jako je transpeptidáza.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Rozsah baktericidního účinku závisí na časovém úseku, kdy sérová hladina překročí minimální inhibiční koncentraci (MIC) patogenů.

Mechanismus rezistence

- inaktivace betalaktamázy. Ceftriaxon může být hydrolyzován určitým druhem betalaktamázy, zvláště betalaktamázy s prodlouženým spektrem (ESBLs), které mohou být nalezeny v kmenech *Escherichia coli* nebo *Klebsiella pneumoniae*, nebo chromosomálně zakódovanými indukovatelnými nebo konstitutivními betalaktamázy typu AmpC, které mohou být prokázány u *Enterobacter cloacae*. Proto infekce vyvolané patogeny s indukovatelnými chromosomálně zakódovanými AmpC betalaktamázy nemohou být léčeny ceftriaxonem: dokonce ani v případě s prokázanou citlivostí in

vitro , protože je zde riziko selekce mutantů s konstitutivní , derepresovanou expresí AmpC-betalaktamáz.

- Snížení afinity PBPs proti ceftriaxonu. Získaná rezistence *pneumokoků* a ostatních *streptokoků* je důsledkem modifikací již existujících PBPs jako následku procesu mutace. Na rozdíl od toho co se týče meticilin-(oxacilin) rezistentních *stafylokoků*, vytvoření přídatného PBP se sníženou afinitou proti ceftriaxonu je odpovědné za rezistenci.
- Neadekvátní penetrace ceftriaxonu zevní membránou buňky gramnegativních bakterií, tak že je inhibice PBPs nedostatečná.
- Přítomnost transportního mechanismu (efluxní pumpy), který je schopen aktivně transportovat ceftriaxon z buněk.

Více než jeden z výše uvedených mechanismů rezistence může být přítomen v jednotlivé bakteriální buňce ve stejné době.

Částečná nebo kompletní zkřížená rezistence ceftriaxonu se objevuje s jinými cefalosporiny jako je cefotaxim nebo ceftazidim.

Hraniční hodnoty

Běžné ředění sérií je použito k testování ceftriaxonu. Následující minimální inhibiční koncentrace byly definovány pro citlivé a rezistentní bakterie:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) hraniční hodnoty:

Patogeny	Citlivé	Rezistentní
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--*	--*
<i>Streptococcus</i> (serolog. Gr. A,B,C,G)	--*	--*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l***	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l***	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l***	> 0,12 mg/l
Druhově nespecifické hraniční hodnoty****	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

*Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je odvozena od citlivosti na cefoxitin.

**Citlivost beta-hemolytických streptokoků skupiny A, B, C a G na betalaktamy je odvozena od citlivosti na penicilin.

***Izoláty s hodnotami MIC převyšujícími hraniční hodnoty citlivosti jsou velmi vzácné a nebyly doposud hlášeny. Identifikace a testy antimikrobiální citlivosti musí být opakovány, a jestliže je výsledek potvrzen, izolát se pošle do referenční laboratoře. Do doby než jsou pozorovány známky klinické odpovědi u potvrzených izolátů s MIC hodnotami převyšujícími aktuální hraniční hodnoty, musí být hlášeny jako rezistentní.

****Hraniční hodnoty se vztahují k denní intravenózní dávce 1 g x 1 a vysoké dávce alespoň 2 g x 1.

Prevalence získané rezistence pro vybrané druhy se může měnit geograficky a s časem, místní informace o rezistenci jsou proto důležité, zejména při léčbě závažných infekcí. Je-li to nutné, měla by být vyhledána rada experta, když prevalence rezistence je taková, že prospěšnost agens je sporná přinejmenším u některých typů infekcí. Zejména u případů závažných infekcí nebo při selhání léčby je mikrobiologická diagnóza, včetně ověření bakterií a jejich citlivosti žádaná.

Obecně citlivé kmeny

Grampozitivní aerobní

*Staphylococcus aureus** MSSA
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**

Gramnegativní aerobní

Borrelia burgdorferi
*Haemophilus influenzae**
*Moraxella catarrhalis**
*Morganella morganii*¹
Neisseria gonorrhoeae
*Neisseria meningitidis**
*Proteus mirabilis**¹

Druhy u nichž získaná rezistence může být problémem

Grampozitivní aerobní

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativní aerobní

*Citrobacter freundii*¹
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
*Escherichia coli**¹
*Klebsiella pneumoniae**¹
Klebsiella oxytoca
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobní

Bacteroides fragilis

Přirozeně resistantní druhy

Grampozitivní aerobní

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus MRSA

Gramnegativní aerobní

Acinetobacter baumannii⁺
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobní

Clostridium difficile

Ostatní

Chlamyda spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

Treponema pallium

* Klinická účinnost byla demonstrována pro citlivé izoláty v rámci povolených klinických indikací

^s Druhy s přirozenou střední citlivostí

¹ Některé kmeny trvale produkují indukovatelnou nebo stabilně derepresovanou chromozomálně kódovanou cefalosporinázu a ESBL (beta laktamázy s rozšířeným spektrem), jsou tedy klinicky rezistentní k cefalosporinům.

[†]Druhy u nichž byla pozorována 50% rezistence v jedné nebo více oblastech/zemích EU

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ceftriaxon je cefalosporin pro parenterální intravenózní a intramuskulární podání.

Ceftriaxon se neabsorbuje po perorální aplikaci.

Po dávce 1-2 g, koncentrace zůstává nad hodnotami minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro většinu původců infekcí po dobu více než 24 hodin ve více než 60 různých tkáních (včetně plic, srdce, žlučových cest, jater, mandlí, středního ucha, nosní sliznice, kostí) a v mnoha tkáňových tekutinách (včetně cerebrospinální tekutiny, pleurální tekutiny stejně jako v prostatické a synoviální tekutině).

Absorpce

Ceftriaxon je kompletně biologicky dostupný po intramuskulárním podání se zpožděným vrcholem plazmatických koncentrací (okolo 80 mg/l), který je dosažen mezi 2 -3 hodinami po podání dávky.

Distribuce

Ceftriaxon je dobře distribuován do jednotlivých kompartmentů a také prostupuje placentární bariérou. Průměrný distribuční objem u zdravých dospělých jedinců je 0,13 l/kg.

Ceftriaxon je reversibilně vázán na albumin. Vazba je 95 % při plazmatických koncentracích menších než 100 mg/l s procentuálním poklesem vazby při vzrůstající plazmatické koncentraci (do 85 % při plazmatických koncentracích ceftriaxonu 300 µg/ml).

Sérové hladiny:

Po 30 minutové intravenózní infuzi 1 g ceftriaxonu, byla koncentrace v séru bezprostředně po ukončení infuze 123,2 µg/ml, 94,81 µg/ml za 1,5 hodiny, 57,8 µg/ml za 4 hodiny, 20,2 µg/ml za 12 hodin a 4,6 µg/ml za 24 hodin po zahájení infuze.

Po intramuskulární injekci 1 g ceftriaxonu byla sérová koncentrace 79,2 µg/ml za 1,5 hodiny a 58,2 µg/ml za 4 hodiny, 35,5 µg/ml za 12 hodin a 7,8 µg/ml za 24 hodin po injekci.

Ceftriaxon penetruje zanícenou plenu mozkovou u novorozenců, malých dětí a dětí. U CSF je dosaženo vrcholu koncentrací 18 mg/l po dávce 50-100 mg/kg intravenózně asi za 4 hodiny. U dospělých pacientů s meningitidou, se terapeutických koncentrací dosáhne během 2-24 hodin při dávce 50 mg/kg.

Ceftriaxon prostupuje placentární bariérou a vylučuje se v malém množství do mateřského mléka.

Biotransformace

Ceftriaxon nepodléhá systémové metabolizaci, ale rozkládá se v tenkém střevě činností bakterií.

Eliminace

Při rozmezí dávek 0,15-3 g, jsou hodnoty poločasu eliminace od 6 do 9 hodin, celková plazmatická clearance od 0,6 do 1,4 l/hod. a renální clearance od 0,3 do 0,7 l/hod.

50-60% ceftriaxonu se vylučuje v nezměněné aktivní formě moči, zatímco zbývající část se vylučuje žlučí do stolice jako mikrobiologicky inaktivní metabolity.

Ceftriaxon se koncentruje v moči. Koncentrace v moči jsou 5 – 10 krát vyšší než ty, které jsou v plazmě.

Ceftriaxon nelze odstranit dialýzou. To se týká obojí hemodialýzy a peritoneální dialýzy.

Urinní exkrece se děje glomerulární filtrací. Není přítomna tubulární sekrece. Proto se neočekává zvýšení sérových hladin při současném podání probenecidu, i po poměrně vysokých dávkách 1-2 g probenecidu.

Nelinearita

Farmakokinetika ceftriaxonu je nelineární vzhledem k dávce. Tato skutečnost se vysvětluje na koncentraci závislém snížení vazby na plazmatické bílkoviny, což vede k příslušnému zvýšení distribuce a eliminace. S výjimkou poločas eliminace, všechny farmakokinetické parametry jsou závislé na dávce. Opakované dávkování od 0,5 do 2 g má za následek 15 – 36 % vzrůst nad hodnoty jednotlivé dávky.

Speciální skupiny pacientů

Starší pacienti nad 75 let:

Plazmatický eliminační poločas ceftriaxonu je přibližně 2 – 3 násobně vyšší ve srovnání s mladšími dospělými.

Novorozenci:

U novorozenců dětí ve věku 3 dnů, je poločas ceftriaxonu v séru přibližně 16 hodin a přibližně 9 hodin u novorozenců dětí ve věku od 9 do 30 dní.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater:

Pacienti s poruchou renální funkce mají zvýšené vylučování ceftriaxonu do žluči.

Pacienti s poruchou jaterní funkce mají zvýšené vylučování ceftriaxonu močí. Plazmatický eliminační poločas ceftriaxonu není u této skupiny pacientů téměř zvýšen.

Pacienti se současnou poruchou renální a jaterní funkce mohou mít vyšší plazmatický poločas eliminace ceftriaxonu.

V případě terminální renální insuficience je poločas značně vyšší a dosahuje přibližně 14 hodin.

Farmakokinetika ve speciálních klinických situacích

V prvním týdnu života je 80% dávky vylučováno močí. Během prvního měsíce života toto procento klesá na podobnou úroveň, jako mají dospělí. U dětí mladších 8 dní je průměrný poločas eliminace obvykle 2-3krát delší než u mladých dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka odlišné od toho již uváženého v ostatních bodech SPC.

Pokles koncentrace spermií, objemu a pohyblivosti byl pozorován u beranů při srovnatelné nebo nižší dávce v mg/kg než je dávka u člověka. Při přibližně 20násobku podávané dávky u člověka nebyl u krys pozorován vliv na fertilitu nebo na schopnost reprodukce. U myší, potkanů a primátů nebyla při dávce 20krát, 20krát a 3krát vyšší než u člověka pozorována embryo/fetální toxicita nebo teratogenicita

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ceftriaxon Kabi 1 g neobsahuje žádné pomocné látky ani konzervační přísady.

6.2 Inkompatibility

Přípravek Ceftriaxon Kabi 1 g se nesmí rekonstituovat jinými roztoky pro rekonstituci s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Rekonstituovaný roztok se nesmí přidávat k jiným infuzním roztokům (stejným infuzním setem) s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 4.2!

Roztoky obsahující ceftriaxon by neměly být míseny s ostatními látkami nebo k nim přidávány. Z důvodu možného vzniku precipitátů by pro rozpouštění nebo další ředění ceftriaxonu pro intravenózní podání neměly být používány především roztoky obsahující kalcium (např. Ringerův či Hartmannův roztok). Ceftriaxon nesmí být mísen nebo podáván zároveň s roztoky obsahujícími kalcium (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

Následně uvedené látky nejsou kompatibilní s přípravkem Ceftriaxon Kabi 1 g:

-
- Aminoglykosidy. Vzhledem k fyzikálně-chemické inkompatibilitě se všemi aminoglykosidy se nesmí ceftriaxon podávat jednou injekční stříkačkou nebo jedním infuzním roztokem dohromady s aminoglykosidy. Tato dvě antibiotika se musí podávat na dvě různá místa za použití oddělené soupravy.
- Roztoky obsahující jiné antimikrobiální přípravky; jsou-li podávány současně, musí být podávány odděleně. Bylo referováno o inkompatibilitě ceftriaxonu s amsakrinem, vankomycinem a flukonazolem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rekonstituovaný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita byly stanoveny na 12 hodin při teplotě 25°C a 2 dny při teplotě 2°C až 8°C. Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek spotřebován okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, doba uchovávání a podmínky jsou na odpovědnosti uživatele a nesmí být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8°C pokud rekonstituce nebyla provedena v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

Přípravek se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

15 ml skleněná injekční lahvička z hydrolytické třídy 2 nebo 3 (Ph.Eur.), butyl pryžová zátka s hliníkovým víčkem.

Velikost balení:

5, 10 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ceftriaxon se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s jinými léčivými přípravky než s 1 % roztokem hydrochloridu lidokainu (pouze pro intramuskulární injekci).

Rekonstituovaný roztok by se měl protřepávat po dobu 60ti vteřin, aby se ceftriaxon kompletně rozpustil.

Intramuskulární injekce:

Ceftriaxon Kabi 1 g se rozpustí ve 3,5 ml 1 % roztoku hydrochloridu lidokainu. Roztok se aplikuje hlubokou intragluteální injekcí.

Roztoky s lidokainem se nesmí podat intravenózně.

Intravenózní injekce:

Ceftriaxon Kabi 1 g se rozpustí v 10 ml vody na injekci. Injekce musí být podávána po dobu alespoň 2-4 min, přímo do žíly nebo intravenózní infuzí.

Kompatibility viz. bod. 4.2.

Rekonstituované roztoky jsou světle žluté, což neovlivňuje účinnost nebo snášenlivost přípravku Ceftriaxon Kabi 1 g.

Rekonstituované roztoky je nutné zkontrolovat vizuálně. Pouze čiré roztoky, neobsahující částice, se smějí používat.

Rekonstituovaný roztok je určen pouze k jednorázovému podání a jakýkoli nespoteřovaný zbytek musí být odborně znehodnocen.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

15/100/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

5.3.2008/4.7.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.8.2012