

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ceftriaxón Swyssi 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g ceftriaxónu vo forme disodnej soli ceftriaxónu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Rekonštituovaný roztok má pH v rozmedzí 6 – 7 a osmolalitu v rozmedzí 330 – 480 mOsm/kg.

Rekonštituovaný roztok s 3,5 ml 1 % lidokaínu má pH 6,6 a osmolalitu 1049.

Takmer biely alebo žltkastý kryštalický prášok bez viditeľných známkov kontaminácie.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- bakteriálna meningitída;
- komunitná pneumónia;
- nozokomiálna pneumónia;
- akútny zápal stredného ucha;
- intraabdominálne infekcie;
- komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy);
- infekcie kostí a kĺbov;
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív;
- gonorea;
- syfilis;
- bakteriálna endokarditída.

Ceftriaxón Swyssi sa môže používať:

- na liečbu akútnej exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc u dospelých;
- na liečbu diseminovanej lymfatickej boreliózy (včasná (II. štádium) a neskorá (III. štádium)) 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 Swyssi sa má podávať súbežne s inými antibakteriálnymi liečivami, pokiaľ možné spektrum baktérií spôsobujúcich infekcie nebude spadať do spektra jeho účinku (pozri časť 4.4).

Je potrebné dodržiavať oficiálne miestne 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 funkcie pečene a obličiek daného pacienta.

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

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

Dávka ceftriaxónu*	Frekvencia liečby**	Indikácie
1 – 2 g	jedenkrát denne	komunitná pneumónia
		akútne exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc
		intraabdominálne infekcie
		komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
2 g	jedenkrát denne	nozokomiálna pneumónia
		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 zvážiť dávky na hornej hranici odporúčaného rozsahu dávkovania.

** V prípade, ak sa podávajú dávky vyššie 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 zápal stredného ucha

Môže sa podať jednorazová intramuskulárna dávka 1 – 2 g Ceftriaxónu Swyssi.

Obmedzené údaje naznačujú, že v prípade, ak je pacient ťažko chorý alebo predchádzajúca liečba nebola účinná, môže byť Ceftriaxón Swyssi 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 až 1 g jedenkrát denne, pri neurosyfilise sa zvyšuje na 2 g jedenkrát denne počas 10 – 14 dní. Odporúčania na dávku v prípade syfilisu, vrátane neurosyfilisu, vychádzajú z obmedzených údajov. Je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne usmernenia.

Diseminovaná lymská borelióza (včasná (II. štádium) a neskorá (III. štádium))

2 g jedenkrát denne počas 14 – 21 dní. Odporúčané trvanie liečby sa líši a je potrebné vziať do úvahy

národné alebo miestne usmernenia.

Pediatrická populácia

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

Pre deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa má podávať obvyklá dávka pre dospelých.

Dávka ceftriaxónu*	Frekvencia liečby**	Indikácie
50 – 80 mg/kg	jedenkrát denne	intraabdominálne infekcie
		komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
		komunitná pneumónia
		nozokomiálna pneumónia
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 dávkovania.

** V prípade, ak sa podávajú dávky vyššie 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 zápal stredného ucha

Na úvodnú liečbu akútneho zápalu stredného ucha sa môže podať jednorazová intramuskulárna dávka 50 mg/kg Ceftriaxónu Swyssi. Obmedzené údaje naznačujú, že v prípade, ak je dieťa ťažko choré alebo úvodná liečba nebola účinná, môže byť Ceftriaxón Swyssi 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 na dávku v prípade syfilisu, vrátane neurosyfilisu, vychádzajú z veľmi obmedzených údajov. Je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne usmernenia.

Diseminovaná lymská borelióza (včasná (II. štádium) a neskorá (III. štádium))

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

Novorodenci vo veku 0 – 14 dní

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

Dávka ceftriaxónu*	Frekvencia liečby	Indikácie
20 – 50 mg/kg	jedenkrát denne	intraabdominálne infekcie
		komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
		komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
		komunitná pneumónia
		nozokomiálna pneumónia
		infekcie kostí a kĺbov
		liečba neutropenických pacientov s horúčkou v prípade podozrenia na bakteriálnu infekciu
50 mg/kg	jedenkrát denne	bakteriálna meningitída
		bakteriálna endokarditída

* Pri potvrdenej bakterémii sa majú zvážiť dávky na hornej hranici odporúčaného rozsahu dávkovania. Maximálna denná dávka 50 mg/kg sa nemá presiahnuť.

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

Akútny zápal stredného ucha

Na úvodnú liečbu akútneho zápalu stredného ucha sa môže podať jednorazová intramuskulárna dávka 50 mg/kg Ceftriaxónu Swysi.

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 na dávku v prípade syfilisu, vrátane neurosyfilisu, vychádzajú z veľmi obmedzených údajov. Je potrebné vziať do úvahy národné alebo miestne umernenia.

Trvanie liečby

Trvanie liečby sa líši v závislosti od priebehu ochorenia. Podobne ako všeobecne pri antibakteriálnej 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 za predpokladu, že majú dostatočnú funkciu obličiek a pečene.

Porucha funkcie pečene

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

K dispozícii nie sú žiadne údaje zo štúdií u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov podstupujúcich dialýzu nie je potrebné žiadne ďalšie dodatočné dávkovanie po dialýze. Ceftriaxón sa neeliminuje peritoneálnou dialýzou ani hemodialýzou. Kvôli bezpečnosti a účinnosti sa odporúča dôkladné klinické sledovanie.

Závažná porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pečene sa kvôli bezpečnosti a účinnosti odporúča dôkladné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Intramuskulárne podávanie

Ceftriaxón Swyssi sa môže podávať hlbokou intramuskulárnou injekciou. Intramuskulárne injekcie sa majú správne podávať do relatívne veľkého svalu a na jedno miesto sa nemá podať viac ako 1 g.

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

Intravenózne podávanie

Ceftriaxón Swyssi sa môže podávať intravenóznou infúziou počas minimálne 30 minút (odporúčaný spôsob podávania) alebo pomalou intravenóznou injekciou počas 5 minút. Intravenózna intermitentná injekcia sa má podávať 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, aby sa znížilo potenciálne riziko bilirubínovej encefalopatie (pozri časti 4.3 a 4.4). Intramuskulárne podávanie sa má zvážiť, ak intravenózny spôsob podávania nie je možný alebo je pre pacienta menej vhodný. Pri dávkach vyšších ako 2 g sa má použiť intravenózne podanie.

Z dôvodu rizika precipitácie vápenatých solí ceftriaxónu (pozri časť 4.3), je ceftriaxón 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.

Na rekonštitúciu injekčných liekoviek ceftriaxónu ani na ďalšie riedenie rekonstituovanej 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 vápenatých solí ceftriaxónu môže tiež dochádzať, keď sa ceftriaxón mieša s roztokmi obsahujúcimi vápnik pri podávaní spoločnou intravenóznou infúziou. Z tohto dôvodu sa ceftriaxón nesmie miešať ani súbežne 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 zákrokom.

Rekonstituovaný roztok je číry roztok s bezfarebným až žltým alebo hnedožltým sfarbením. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ceftriaxón, na akékoľvek iné cefalosporíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho liečiva (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy) v anamnéze.

Ceftriaxón je kontraindikovaný u:

Predčasne narodených detí až do dosiahnutia postmenštruačného veku 41 týždňov (gestačný vek + popôrodný vek)*

Novorodencov narodených v termíne (do veku do 28 dní):

- s hyperbilirubinémiou, žltáčkou 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 vápenatých solí ceftriaxónu (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 u týchto pacientov vedie k možnému riziku bilirubínovej encefalopatie.

Pred intramuskulárnou injekciou ceftriaxónu je potrebné vylúčiť kontraindikácie lidokaínu, ak sa používa roztok lidokaínu ako rozpúšťadlo (pozri časť 4.4). Pozri informácie o lidokaíne v Súhrne charakteristických vlastností lieku, 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). Hypersenzitívne reakcie sa môžu tiež rozvinúť do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (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 betalaktámového liečiva. Opatrnosť je potrebná, ak sa ceftriaxón podáva pacientom s anamnézou nezávažnej hypersenzitivity na iné betalaktámy.

V súvislosti s liečbou ceftriaxónom boli hlásené 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, avšak frekvencia týchto udalostí je neznáma (pozri časť 4.8).

Interakcie s liekmi obsahujúcimi vápnik

U predčasne narodených novorodencov a novorodencov narodených v termíne vo veku do 1 mesiaca boli zaznamenané prípady fatálnych reakcií spojených s vápenatými precipitátmi ceftriaxónu 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 vápenatých solí ceftriaxónu 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 hadičiek alebo podaním infúzie do rôznych miest. Avšak u pacientov starších ako 28 dní sa môže ceftriaxón a roztoky obsahujúce vápnik podávať sekvenčne jeden po druhom za predpokladu, že sa použijú infúzne hadičky do rôznych miest alebo sa infúzne hadičky vymenia alebo sa medzi infúziami prepláchnu fyziologickým roztokom, aby sa zabránilo precipitácii. U pacientov vyžadujúcich kontinuálnu infúziu roztokov celkovej parenterálnej výživy obsahujúcej vápnik (total parenteral nutrition, TPN) môžu zdravotnícki pracovníci zvážiť použitie alternatívnej antibakteriálnej liečby, ktorá nepredstavuje podobné riziko tvorby precipitátov. Ak sa rozhodne, že liečba ceftriaxónom je nevyhnutná u pacientov na kontinuálnej výžive, môžu sa roztoky TPN a ceftriaxón podávať súbežne,

avšak cez rozdielne infúzne hadičky do rôznych miest. Prípadne sa môže infúzia roztokov TPN prerušiť na dobu infúzie ceftriaxónu a infúzne hadičky medzi podaním roztokov prepláchnuť (pozri časti 4.3, 4.8, 5.2 a 6.2).

Pediatrická populácia

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

Ceftriaxón Swyssi je kontraindikovaný u predčasne narodených novorodencov a novorodencov narodených v termíne s rizikom rozvoja bilirubínovej encefalopatie (pozri časť 4.3).

Imunitne sprostredkovaná hemolytická anémia

U pacientov liečených cefalosporínovou triedou antibiotík vrátane Ceftriaxónu Swyssi sa pozorovala imunitne sprostredkovaná hemolytická anémia (pozri časť 4.8). Počas liečby s Ceftriaxónom Swyssi sa u dospelých aj u detí zaznamenali závažné prípady hemolytickej anémie, vrátane úmrtí.

Ak sa u pacienta počas liečby ceftriaxónom vyvinie anémia, 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 vykonávať kontrola kompletného krvného obrazu.

Kolitída/nadmerný rast necitlivých mikroorganizmov

Počas liečby takmer všetkými antibakteriálnymi liečivami, vrátane ceftriaxónu, sa zaznamenala kolitída súvisiaca s podávaním antibakteriálneho liečiva a pseudomembránová kolitída a môžu mať rôznu závažnosť od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa počas podávania ceftriaxónu alebo po jeho podaní objavila hnačka (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť ukončenie liečby ceftriaxónom a podávanie špecifickej liečby na *Clostridioides difficile*. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku sa nemajú podávať.

Podobne ako pri iných antibakteriálnych liečivách sa môžu vyskytnúť superinfekcie vyvolané necitlivými mikroorganizmami.

Závažná insuficiencia obličiek a pečene

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

Interferencia so sérologickým vyšetrením

Môže dochádzať k interferencii s Coombsovými testami, pretože Ceftriaxón Swyssi môže spôsobiť falošne pozitívne výsledky testu. Ceftriaxón Swyssi 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 s Ceftriaxónom Swyssi sa majú na stanovenie glukózy v moči použiť enzymatické metódy (pozri časť 4.8).

Prítomnosť ceftriaxónu môže falošne znížiť namerané hladiny glukózy v krvi získané pomocou niektorých systémov na monitorovanie glukózy v krvi. Pozrite si, prosím, pokyny na použitie jednotlivých systémov. Ak je to potrebné, má sa použiť iná vyšetrovacia metóda.

Antibakteriálne spektrum

Ceftriaxón má obmedzené spektrum antibakteriálnej aktivity a nemusí byť vhodný pre použitie v monoterapii na liečbu niektorých typov infekcií, pokiaľ prítomnosť patogénu nebola potvrdená (pozri časť 4.2). U polymikrobiálnych infekcií, kde medzi suspektné patogény patria organizmy rezistentné na ceftriaxón, sa má zvážiť podávanie ďalšieho antibiotika.

Použitie lidokaínu

V prípade, ak sa ako rozpúšťadlo použije roztok lidokaínu, roztoky ceftriaxónu sa môžu podať len formou intramuskulárnej injekcie. Pred použitím sa musia vziať do úvahy kontraindikácie lidokaínu, upozornenia a iné dôležité informácie, ktoré sú podrobne popísané v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre lidokaín (pozri časť 4.3). Roztok lidokaínu sa nesmie nikdy podávať intravenózne.

Biliárna litiáza

Ak sa na sonograme spozorujú zatienenia, je potrebné vziať do úvahy možnosť precipitátov ceftriaxónu a vápnika. Pri sonografickom vyšetrení žlčníka sa pozorovali zatienenia, ktoré boli nesprávne považované za žlčníkové kamene a pozorovali sa častejšie pri dávkach 1 g ceftriaxónu denne a vyšších. Opatrnosť je potrebná hlavne u pediatrickej populácie. Tieto precipitáty vymiznú po ukončení liečby ceftriaxónom. Zriedkavo sa precipitáty ceftriaxónu a vápnika spájali so symptómami.

V symptomatických prípadoch sa odporúča konzervatívna nechirurgická liečba a lekár má zvážiť ukončenie liečby ceftriaxónom na základe špecifického posúdenia prínosu a rizika (pozri časť 4.8).

Biliárna stáza

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

Renálna litiáza

Zaznamenali sa prípady renálnej litiázy, ktoré boli reverzibilné po ukončení podávania 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 rozvinúť 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 používania ceftriaxónu.

Sodík

Ceftriaxón Swyssi 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 82,9 mg sodíka v každej 1 g injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riediace roztoky s obsahom vápnika ako je Ringerov roztok alebo Hartmannov roztok sa nesmú použiť na rekonštitúciu injekčnej liekovky Ceftriaxónu Swyssi ani na ďalšie riedenie rekonstituovaného obsahu injekčnej liekovky na intravenózne podanie, pretože sa môžu vytvoriť precipitáty. K vzniku precipitátov vápenatých solí ceftriaxónu môže tiež dôjsť, keď sa ceftriaxón mieša s roztokmi obsahujúcimi vápnik v rovnakej hadičke na intravenózne podanie. Ceftriaxón sa nesmie podávať súbežne s intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik, vrátane kontinuálnych infúzií obsahujúcich vápnik, ako je parenterálna výživa cez Y-spojku. Avšak u iných pacientov než sú

novorodenci sa môže ceftriaxón a roztoky obsahujúce vápnik podávať následne jeden po druhom, ak sa infúzne hadičky medzi infúziami prepláchnu kompatibilným roztokom. *In vitro* štúdie s plazmou dospelých a plazmou získanou z pupočníkovej krvi novorodencov preukázali, že u novorodencov je zvýšené riziko precipitácie vápenatých solí ceftriaxónu (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 a 6.2).

Súčasné podávanie s perorálnymi antikoagulantami môže zvýšiť ich antagonistický účinok voči vitamínu K a riziko krvácania. Odporúča sa častá kontrola medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR) a úprava dávkovania antagonistu vitamínu K podľa týchto výsledkov počas liečby ceftriaxónom a aj po jej ukončení (pozri časť 4.8).

K dispozícii sú protichodné dôkazy týkajúce sa potenciálneho zvýšenia renálnej toxicity aminoglykozidov pri použití s cefalosporínmi. V takýchto prípadoch sa v klinickej praxi odporúča dôkladné sledovanie hladín aminoglykozidov (a funkcie obličiek).

V štúdií *in vitro* boli pozorované antagonistické účinky kombinácie chloramfenikolu a ceftriaxónu. Klinický význam tohto nálezu je neznámy.

Nie sú dostupné žiadne záznamy o interakcii medzi ceftriaxónom a perorálnymi liekmi s obsahom vápnika ani o interakcii medzi intramuskulárne podaným ceftriaxónom a liekmi s obsahom vápnika (intravenóznymi alebo perorálnymi).

U pacientov liečených ceftriaxónom môžu byť výsledky Coombsovho testu falošne pozitívne.

Ceftriaxón, podobne ako iné antibiotiká, môže spôsobiť falošne pozitívne výsledky testov na galaktozémiu.

Rovnako aj neenzymatické metódy na stanovenie glukózy v moči môžu spôsobiť falošne pozitívne výsledky. Z tohto dôvodu sa má stanovovanie hladiny glukózy v moči počas liečby ceftriaxónom vykonať enzymaticky.

Po súbežnom podaní vysokých dávok ceftriaxónu a silných diuretik (napr. furosemidu) neboli pozorované žiadne poruchy renálnych funkcií.

Súčasné podávanie probenecidu neznižuje vylučovanie ceftriaxónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ceftriaxón prechádza placentárnou bariérou. K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití ceftriaxónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé 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, ak prínos prevyšuje riziko.

Dojčenie

Ceftriaxón sa vylučuje do ľudského mlieka v nízkych koncentráciách, avšak pri podávaní terapeutických dávok ceftriaxónu sa 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 Oplyvnenie 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 nežiaducich reakcií (ADR) ceftriaxónu pochádzajú z klinických štúdií.

Na klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledujúca 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 genitálneho traktu	Pseudomembranózna kolitída ^b	Superinfekcia ^b
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília Leukopénia Trombocytopénia	Granulocytopénia Anémia Koagulopatia		Hemolytická anémia ^b Agranulocytóza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok Anafylaktická reakcia Anafylaktoidná reakcia Hypersensitivita ^b Jarischova-Herxheimerova reakcia ^b
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Závrat	Encefalopatia	Krče
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Bronchospazmus	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ^b Riedka stolica	Nausea Vracanie		Pankreatitída ^b Stomatitída Glositída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov			Precipitácia v žlčníku ^b Kernikterus Hepatitis ^c

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme^a
				Cholestatická hepatitída ^{b,c}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Pruritus	Urtikária	Stevensov- Johnsonov syndróm ^b Toxická epidermálna nekrolýza ^b Multiformný erytém Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza Lieková reakcia s eozinofiliou 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 Coombsovho testu ^b Falošne pozitívny výsledok testu na galaktozémiu ^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 ukončení liečby ceftriaxónom.

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 vápenatých solí ceftriaxónu

U predčasne narodených detí a novorodencov narodených v termíne (vo veku < 28 dní), ktorí boli liečení intravenóznym ceftriaxónom a vápnikom, boli zriedkavo hlásené závažné a v niektorých prípadoch fatálne nežiaduce reakcie. Po smrti boli pozorované precipitácie vápenatých solí ceftriaxónu

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).

Boli hlásené prípady precipitácie v močových cestách, predovšetkým u detí liečených vysokými dávkami (napr. ≥ 80 mg/kg/deň alebo celkovými dávkami presahujúcimi 10 gramov) a u tých, ktoré mali ďalšie rizikové faktory (napr. dehydratácia, pripútanie na lôžko). Riziko vzniku precipitátov je zvýšené u imobilizovaných alebo dehydratovaných pacientov. Táto reakcia môže byť asymptomatická alebo symptomatická a môže viesť k obštrukcii močových ciest a postrenálnemu akútnemu obličkovému zlyhaniu, avšak zvyčajne je reverzibilná po ukončení podávania ceftriaxónu (pozri časť 4.4).

Pozorovala sa precipitácia vápenatých solí ceftriaxónu v žlčníku, najmä u pacientov liečených dávkami vyššími ako je odporúčaná štandardná dávka. Prospektívne štúdie u detí preukázali variabilnú incidenciu precipitácie po intravenóznom podaní - v niektorých štúdiách vo viac ako 30 % prípadoch. 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 väčšinou 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 (penicillin binding proteins, PBP). To spôsobí prerušenie biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykán), čo zapríčini lýzu bakteriálnej bunky a jej odumretie.

Rezistencia

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

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (*minimum inhibitory concentration*, MIC) stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) (v.13.1.) sú nasledovné:

Patogén	Hraničné hodnoty MIC (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> (indikácie iné ako meningitída)	1	2
<i>Enterobacterales</i> (meningitída)	1	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	¹⁾	¹⁾
<i>Streptococcus spp.</i> (Skupiny A, B, C a G) (indikácie iné ako meningitída)	0,25 ²⁾	0,25 ²⁾
<i>Streptococcus spp.</i> (Skupiny A, B, C a G) (meningitída)	0,125 ²⁾	0,125 ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indikácie iné ako meningitída)	0,5	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitída)	0,5	0,5
Viridujúca skupina <i>Streptococcus</i>	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,125	0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,06 ³⁾	0,06 ³⁾
<i>Kingella kingae</i>	0,06	0,06
PK-PD (hraničné hodnoty druhovo nešpecifické)	1	2

¹⁾ Citlivosť stafylokokov na ceftriaxón sa odvodzuje od citlivosti na cefoxitín. Ak je ceftriaxón hlásený pre stafylokoky citlivé na meticilín, majú sa tieto stafylokoky uviesť ako „Citlivé, zvýšená expozícia“ (I).

²⁾ Citlivosť streptokokov skupín A, B, C a G na cefalosporíny sa odvodzuje od citlivosti na benzylpenicilín.

³⁾ Izoláty citlivé na benzylpenicilín môžu byť bez ďalšieho testovania označené ako citlivé na všetky beta-laktámové liečivá s hraničnými hodnotami (vrátane tých s poznámkou). Izoláty rezistentné na benzylpenicilín sa majú testovať na citlivosť na jednotlivé liečivá.

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

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

Bežne citlivé druhy
<u>Grampozitívne aeróbne baktérie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín) [£] <i>Staphylococci</i> koaguláza-negatívne (citlivý na meticilín) [£] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Skupina A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Skupina B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Skupina viridujúcich streptokokov <u>Gramnegatívne aeróbne baktérie</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp <i>Treponema pallidum</i>
Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia (získaná rezistencia ≥ 10 %)
<u>Grampozitívne aeróbne baktérie</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺ <u>Gramnegatívne aeróbne baktérie</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Klebsiella oxytoca</i> % <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Anaeróbne baktérie</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i>
Prirodzene rezistentné mikroorganizmy

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaeróbne baktérie

Clostridioides 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

Intramuskulárne podanie

Po intramuskulárnej injekcii sú priemerné maximálne plazmatické hladiny ceftriaxónu približne polovičné v porovnaní s hodnotami pozorovanými po intravenóznom podaní ekvivalentnej dávky. Maximálna plazmatická koncentrácia po jednorazovej intramuskulárnej dávke 1 g je približne 81 mg/l a dosahuje sa za 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.

Intravenózne podanie

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

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, žlčových 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 spôsobu podávania.

Penetrácia do špecifických tkanív

Ceftriaxón prechádza do meningov. Penetrácia je najväčšia pri meningitíde. Priemerné

maximálne koncentrácie ceftriaxónu v cerebrospinálnom moku (CSF) u pacientov s bakteriálnou meningitídou dosahovali hodnotu až 25 % plazmatických hladín v porovnaní s 2 % plazmatických hladín u pacientov, ktorí nemali meningitídu. Maximálne koncentrácie ceftriaxónu v CSF sa dosahujú približne 4 – 6 hodín po intravenózne iniekcii. Ceftriaxón prestupuje placentárnou bariérou a v nízkych koncentráciách sa vylučuje do materského mlieka (pozri časť 4.6).

Väzba na bielkoviny

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

Biotransformácia

Ceftriaxón nie je metabolizovaný systémovo; je však konvertovaný črevnou mikroflórou 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 žľou. 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 klírnsu, čo je dôsledkom zníženia väzby na proteíny a zodpovedajúceho zvýšenia nerenálneho klírnsu celkového ceftriaxónu.

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

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

Polčas ceftriaxónu je u novorodencov predĺžený. Od narodenia do veku 14 dní môžu byť hladiny voľného ceftriaxónu ďalej zvyšované pôsobením faktorov ako je znížená glomerulárna filtrácia a zmenená väzba na bielkoviny. V detskom veku 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, a zvyšujú sa menej ako proporcionálne s dávkou. Nelinearita je zapríčinená saturáciou väzby na plazmatické

bielkoviny a pozoruje sa preto pre celkový plazmatický ceftriaxón, nie však pre voľný (neviazaný) ceftriaxón.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Rovnako ako u iných betalaktámov, farmakokineticko-farmakodynamický index dokazujúci najlepšiu 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

Štúdie na zvieratách dokazujú, že vysoké dávky vápenatých solí ceftriaxónu viedli k tvorbe konkrementov a precipitátov v žlčníku u psov a opíc, ktoré sa ukázali ako reverzibilné. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu ani genotoxicitu. Štúdie karcinogenity ceftriaxónu 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 a aminoglykozidmi.

Roztoky s obsahom ceftriaxónu sa nemajú miešať s inými látkami ani pridávať k iným roztokom, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Najmä niektoré rozpúšťadlá obsahujúce vápnik (napr. Ringerov roztok alebo Hartmannov roztok) sa nesmú používať na rekonštitúciu injekčných liekoviek obsahujúcich ceftriaxón ani na ďalšie riedenie rekonštituovaného roztoku na intravenózne podanie kvôli možnej tvorbe precipitátov. Ceftriaxón sa nesmie miešať ani podávať súčasne s roztokmi obsahujúcimi vápnik vrátane celkovej parenterálnej výživy (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

Ak je zamýšľaná liečba kombináciou iného antibiotika s Ceftriaxónom Swyssi, liek sa nemá podávať tou istou injekčnou striekačkou alebo v rovnakom infúznom roztoku.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného a ďalej ihneď zriedeného roztoku bola preukázaná počas 12 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite. Keď sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ, pričom čas použiteľnosti nemá byť dlhší ako je vyššie uvedené pre chemickú a fyzikálnu stabilitu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ceftriaxón Swyssi 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok je balený v 15 ml injekčných liekovkách z číreho bezfarebného skla triedy III, uzavreté sivou gumovou zátkou s hliníkovým viečkom, obsahujúci sterilný prášok, čo zodpovedá 1 g ceftriaxónu.

Veľkosti balenia: 1, 5, 10, 25, 50, 60 a 100 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Koncentrácia na intravenóznú injekciu: 100 mg/ml.

Koncentrácia na intravenóznú infúziu: 50 mg/ml.

(Ďalšie informácie, pozri časť 4.2).

Príprava injekčných a infúzných roztokov

Odporúča sa použiť čerstvo pripravené roztoky. Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

Vzhľadom na vysokú rozpustnosť ceftriaxónu sa Ceftriaxón Swyssi okamžite a úplne rozpustí v rekonštituovanom roztoku. Rekonštituovaný roztok je číry roztok s bezfarebným až žltým alebo hnedožltým sfarbením.

Ceftriaxón Swyssi sa nemá miešať v tej istej injekčnej striekačke so žiadnym iným liečivom okrem 1 % roztoku lidokaínium-chloridu (len na intramuskulárnu injekciu).

Na i.v. injekciu sa 1 g Ceftriaxónu Swyssi rozpustí v 10 ml vody na injekciu (koncentrácia roztoku 100 mg/ml). Injekčnú liekovku opatrne rolujete medzi dlaňami a vizuálne ju skontrolujte, aby sa zabezpečilo, že resuspenzia je úplná a nie sú v nej prítomné žiadne častice. Injekcia sa má podávať počas 5 minút priamo do žily.

Na i.m. injekciu sa 1 g Ceftriaxónu Swyssi rozpustí v 3,5 ml 1 % roztoku lidokaínium-chloridu (koncentrácia 286 mg/ml). Injekčnú liekovku opatrne rolujete medzi dlaňami a vizuálne ju skontrolujte, aby sa zabezpečilo, že resuspenzia je úplná a nie sú v nej prítomné žiadne častice. Roztok sa má podávať hlbokou intramuskulárnou injekciou. Dávky vyššie ako 1 g sa majú rozdeliť a podať na viac ako jedno miesto.

Na intravenóznú infúziu sa 1 g Ceftriaxónu Swyssi rozpustí v 20 ml rozpúšťadla (rozdeleného na dve časti). Do injekčnej liekovky sa pridá 10 ml vody na injekcie. Injekčnú liekovku opatrne rolujete medzi dlaňami a vizuálne ju skontrolujte, aby sa zabezpečilo, že rozpustenie je úplné a nie sú prítomné žiadne častice. Výsledný roztok sa má preniesť do 10 ml jednej z nasledujúcich infúzných roztokov bez obsahu vápnika: 0,9 % chlorid sodný, 5 % glukóza, 10 % glukóza a voda na injekcie.

Koncentrácia roztokov je 50 mg/ml. Infúzia sa má podávať po dobu najmenej 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.

Vytesňovací objem 1 g Ceftriaxónu Swyssi je 0,71 ml vo vode na injekcie a 1 % roztoku lidokaínium-chloridu. Po pridaní 10 ml vody na injekcie je konečná koncentrácia rekonštituovaného roztoku 93,37 mg/ml. Po pridaní 3,5 ml 1 % roztoku lidokaínium-chloridu je konečná koncentrácia rekonštituovaného roztoku 237,53 mg/ml.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse
60528 Frankfurt am Main
Nemecko
tel. +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0250/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. októbra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025