

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

CEFTRIAXON TORREX 1 g

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CEFTRIAXON TORREX 1 g

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ceftriaxonum dinatricum trihemihydricum 1,193 g (odpovídá ceftriaxonum 1,0 g) v jedné lahvičce.

1 g ceftriaxonu obsahuje 83 mg (3,6 mmol).sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Popis přípravku: téměř bílý nebo nažloutlý krystalický prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CEFTRIAXON TORREX je indikován k léčbě infekcí, vyvolaných citlivými mikroorganismy. Mohou to být např. tyto infekce:

- sepse
- meningitida - disseminovaná lymfská borelióza (časná i pozdní stadia)
- břišní infekce (peritonitidy, infekce žlučových cest, žaludeční a střevní infekce)
- infekce kostí, kloubů, měkkých tkání, kůže i ran
- infekce ledvin a močových cest
- infekce dýchacích cest, zejména pneumonie a infekce v oblasti otorinolaryngéální
- infekce pohlavních orgánů, včetně gonorey.

Dále se používá k profylaxi infekcí v perioperačním období a u pacientů s oslabenými imunitními reakcemi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování dospělým, mladistvým a dětem starším než 12 let:

Obvykle se podává 1 - 2 g ceftriaxonu jednou denně (každé 24 hodiny). Při těžkých, život ohrožujících infekcích, jako např. při sepsi, nozokomiálních pneumoniích, bakteriálních meningitidách aj. a při infekcích jen slabě vnímavými mikroby je možné dávku zvýšit na jednou denně 4 g.

Dávkování kojencům od 15. dne věku a dětem do 12. roku:

Podává se jednou denně (každé 24 h) dávku 20 až 80 mg/kg tělesné hmotnosti podle závažnosti infekce.

Dětem o tělesné hmotnosti 50 kg anebo více je třeba podávat dávku pro dospělého.

Dávkování nedonošeným novorozencům a novorozencům do 14. dne:

Podává se jednou denně dávka 20 mg/kg až maximálně 50 mg/kg tělesné hmotnosti podle závažnosti infekce.

Není třeba rozlišovat mezi dětmi nedonošenými a narozenými v termínu.

Dávkování pacientům vyššího věku:

Používá se dávkování, doporučené pro dospělé středního věku; není třeba dávky zvlášť upravovat.

Dávkování při poruchách renálních a jaterních funkcí:

Pokud jsou jaterní funkce intaktní, není třeba u pacientů s poruchou renálních funkcí dávkování ceftriaxonu upravovat; jenom u pacientů s preterminální renální insuficiencí (s kreatininovou clearancí <10 ml/min) se denní dávka 2 g ceftriaxonu nesmí překročit.

Při poruchách jaterních funkcí není třeba dávkování ceftriaxonu snižovat, pokud jsou renální funkce intaktní.

Při současné těžké insuficienci ledvin i jater je třeba pravidelně kontrolovat koncentrace ceftriaxonu v plazmě a podle potřeby dávkování upravovat.

U dialyzovaných pacientů není třeba po ukončení dialýzy podat dodatečnou dávku ceftriaxonu. Rozhodně by se však měly monitorovat koncentrace ceftriaxonu v séru, aby se zjistilo, zda je nutná úprava dávkování. U těchto pacientů by totiž mohla být rychlost vylučování antibiotika snížena.

Trvání terapie:

Trvání terapie se řídí průběhem choroby. Tak jak je to běžné při terapii antibiotiky, má se ceftriaxon podávat ještě nejméně 48-72 hodin poté, kdy pominula horečka anebo kdy byly bakterie průkazně zničeny.

Zvláštní dávkování při vybraných indikacích:

Dávkování při meningitidě:

Při bakteriální meningitidě dětí a malých dětí se terapie zahajuje dávkami 100 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně, přičemž však celková denní dávka nesmí překročit 4 g. Jakmile se podařilo indentifikovat původce onemocnění a jeho citlivost, je možné dávkování odpovídajícím způsobem snížit.

Osvědčila se tato trvání léčby v závislosti na původci onemocnění:

Neisseria meningitidis 4 dny

Haemophilus influenzae 6 dnů

Streptococcus pneumoniae 7 dní

Dávkování při lymfské borelióze:

Dětem a dospělým se podává jednou denně 50 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně až 2 g. Terapie trvá 14 dní.

Dávkování při gonoree:

Při infekci kmeny produkujícími penicilinázu i kmeny neprodukujícími penicilinázu se jednorázově podá i.m. 250 mg ceftriaxonu.

Dávkování při profylaxi v perioperačním období:

Aby se zabránilo infekcím při výkonu v kontaminovaném anebo potenciálně kontaminovaném terénu, doporučuje se v závislosti na riziku infekce podat jednorázovou dávku 1 až 2 g ceftriaxonu, a to 30 až 90 minut před začátkem operačního výkonu.

Při kolorektálních výkonech se může buď podat ceftriaxon samotný, anebo se může podat současně (ale v oddělené injekci) s některým derivátem metronidazolu.

Způsob podání a příprava injekčního roztoku:

Přípravek se aplikuje injekčně anebo infuzí jednou denně. Po rozpuštění v odpovídajícím rozpustidle, které nesmí obsahovat soli vápníku, musí roztok zůstat čirý.

Intravenózní infuze:

Infuze sama by měla trvat nejméně 30 minut.

Přípravek CEFTRIAXON TORREX 1g, rozpustí se 1 g ve 20 ml některého z těchto infuzních roztoků, neobsahujících soli vápníku:

0,9% roztok chloridu sodného; roztok s 0,45% chloridu sodného + 2,5% glukózy; 5% roztok glukózy; 10% roztok glukózy; 5% roztok levulózy; 6% roztok dextransu v roztoku glukózy; 10% roztok hydroxyethylškrobu; 5% roztok hydroxyethylškrobu; voda na injekci.

Intramuskulární injekce:

Pro intramuskulární injekci se 1 g ceftriaxonu rozpustí v 10 ml vody na injekci anebo - k zamezení bolestivosti injekce - v 3,5 ml 1% roztoku lidokainu. Připravený roztok se injikuje hluboko intragluteálně. Doporučuje se nepodávat více než 1 g do jednoho gluteu. Roztok s obsahem lidokainu se nikdy nesmí podat intravenózně.

Intravenózní injekce:

Pokud by potřebná jednotlivá i.v. podávaná dávka dosáhla anebo překročila 50 mg na 1 kg tělesné hmotnosti, doporučuje se podávat ji ve formě infuze po dobu alespoň 30 minut.

Pro intravenózní injekci se rozpustí 1 g ceftriaxonu v 10 ml vody na injekci a podává se pomalu intravenózně po dobu 2 až 4 minut.

Z důvodu možného vzniku precipitátu 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 roztoku obsahujících kalcium v jedné infuzní lince. Z toho důvodu nesmí být ceftriaxon a roztoky obsahující kalcium míchány a/nebo podávány zároveň (viz body 4.3, 4.4 a 6.2).

4.3 Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován při přecitlivělosti vůči cefalosporinovým antibiotikům.

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 ceftriaxon s kalcium (viz body 4.4, 4.8 a 6.2).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Při přecitlivělosti vůči penicilinovým antibiotikům je třeba mít na zřeteli možnosti zkřížené alergie.

Studie *in vitro* ukázaly, že ceftriaxon stejně jako některá jiná cefalosporinová antibiotika může vytěsňovat bilirubin z vazby na sérový albumin. Proto je třeba opatrnosti při léčbě novorozenců s hyperbilirubinemií. Novorozencům a zejména nedonošencům by se ceftriaxon měl podávat jen zcela výjimečně, pokud jsou pro to velmi závažné důvody: u těchto pacientů je možné riziko bilirubinové encefalopatie.

Vznik anafylaktického šoku nelze plně vyloučit ani po pečlivé anamnéze, zacílené na tuto možnost. V takovém případě je třeba okamžitá terapie vzniklé situace.

Při alergické diatéze (zejména pokud je známo, že pacient trpí alergiemi na léčiva) je třeba uvážit zvýšené nebezpečí senzibilizace. Stíny, které se obvykle po vyšších než doporučených dávkách ceftriaxonu objeví při ultrazvukovém vyšetření žlučníku, se dříve omylem přisuzovaly žlučovým kamenům. Ve skutečnosti to však jsou jen vápenaté soli ceftriaxonu, které vypadly z roztoku a které po ukončení nebo přerušení léčby ceftriaxonem opět vymizí. Tyto nálezy jsou v naprosté většině případů asymptomatické. Pokud vzácně vyvolávají příznaky, doporučuje se konzervativní, nechirurgická terapie. Ukončení terapie ceftriaxonem u pacienta s těmito příznaky je třeba ponechat na úvaze lékaře.

V průběhu dlouhodobější terapie se doporučuje pravidelně kontrolovat krevní obraz.

Při těžkých a setrvávajících průjmech je třeba pomyslet na pseudomembranózní kolitidu, vyvolanou antibiotickou terapií; projevuje se vodnatými průjmy s obsahem krve a hlenu, tupou difúzní až kolikovitou bolestí v břiše, horečkou, příležitostně tenesmy. Pseudomembranózní kolitida může ohrožovat život pacienta. Proto je třeba v těchto případech aplikaci ceftriaxonu okamžitě ukončit a zahájit terapii v závislosti na prokázaném původci kolitidy (např. p.o. vankomycin 4krát denně 250 mg). Přípravky tlumící peristaltiku jsou kontraindikovány.

Tak jako při terapii jinými antibiotiky se i po ceftriaxonu mohou objevit superinfekce necitlivými mikroorganismy.

Ceftriaxon může prodlužovat tromboplastinový čas. Při podezření na hypovitaminózu K se proto doporučuje kontrola Quickovým testem.

Pokud při terapii gonorey je současně podezření i na lues, je třeba zároveň provést potřebnou diagnostiku včetně vyšetření v temném poli. V těchto případech je pak nutné serologické monitorování pacienta nejméně po další 4 měsíce.

Obsah natria v jedné injekční lahvičce přípravku CEFTRIAXON TORREX 1 g s 1,193 g ceftriaxonum dinatricum je 83 mg Na (3,6 mmol Na).

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 míchán 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 nenese 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).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Experimentálně byl prokázán synergismus ceftriaxonu a aminoglykosidů na četné gramnegativní bakterie. Ačkoliv zvýšená účinnost takové kombinace není vždy jistá, je vhodné mít tuto možnost na paměti při těžkých, život ohrožujících infekcích, vyvolaných např. *Pseudomonas aeruginosa*. Protože tyto dvě látky jsou farmaceuticky (fyzikálně) inkompatibilní, je třeba podávat je vždy odděleně.

Ve studiích in vitro bylo nalezeno antagonistické působení chloramfenikolu a ceftriaxonu.

Nebyly nalezeny nežádoucí účinky na renální funkce při kombinaci ceftriaxonu se silnými diuretiky, např. furosemidem; nebyly nalezeny náznaky zvýšené nefrotoxicity aminoglykosidů při kombinaci s ceftriaxonem. Nebyl nalezen "disulfiramový" účinek ceftriaxonu při požívání alkoholu; na rozdíl od některých jiných cefalosporinů ceftriaxon neobsahuje N-methylthiotetrazolovou skupinu, která by mohla způsobit intoleranci alkoholu a krvácivost.

Probenecid neovlivňuje eliminace ceftriaxonu.

4.6 Těhotenství a kojení

V pokusech na zvířatech nebyly nalezeny mutagenní účinky ani nepříznivé ovlivnění fertility; nejsou známy ani údaje o poškození lidského plodu. Protože však výsledky objektivně hodnotitelných klinických testů u člověka nejsou k dispozici, doporučuje se v graviditě a zejména v jejím prvním trimestru použít ceftriaxon pouze, pokud jsou pro to obzvlášť závažné důvody.

Ceftriaxon se v nízkých koncentracích vylučuje mateřským mlékem, a proto se kojícím ženám může podávat jen po pečlivém zvážení míry očekávaného prospěchu a možného rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

CEFTRIAXON TORREX lze považovat za přípravek z tohoto hlediska bezpečný.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při použití ceftriaxonu.

V tomto bodě jsou nežádoucí účinky definovány takto:

| | |
|------------------------------------------|----------------------|
| Velmi časté | (>1/10) |
| Časté | (>1/100, <1/10) |
| Méně časté | (>1/1000, <1/100) |
| Vzácné | (>1/10 000, <1/1000) |
| Velmi vzácné, včetně výjimečných případů | (<1/10 000) |

Nežádoucí účinky sdružené do skupin uvnitř každé četnosti jsou řazeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné:

Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie

Velmi vzácné včetně výjimečných případů:

Agranulocytóza (<500mm³), nejčastěji po 10 dnech léčby a celkové dávce 20 g ceftriaxonu a více; porucha srážlivosti, trombocytopenie. Bylo popsáno malé prodloužení protrombinového času.

Anémie (včetně hemolytické anémie).

Poruchy nervového systému

Méně časté:

Bolesti hlavy, závrať, vertigo.

Gastrointestinální poruchy

Méně časté:

Stomatitida, glossitida, anorexie, nauzea, pocit na zvracení, bolest břicha, řídká stolice, průjem. Tyto nežádoucí účinky jsou většinou mírné a obvykle vymizí po ukončení léčby.

Velmi vzácné:

Pseudomembranózní enterokolitida (viz bod 4.4).

Jestliže se objeví vážný, přetrvávající průjem během léčby, jde o pseudomembranózní kolitidu, závažné onemocnění, ohrožující život, které je zapříčiněno *clostridium difficile*. (viz také bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:

Oligurie zvýšení kreatininu v séru.

Vzácné:

Sraženina ceftriaxonu v ledvinách u pediatrických pacientů, nejčastěji u dětí starších 3 let léčených buď vysokými denními dávkami /např. 80 mg těl hm./den a více) nebo celkovou dávkou 10 g ceftriaxonu (což je nad maximální denní dávkou 4g) a je-li přítomen rizikový faktor (např. omezení doplnění tekutin). Toto je zvrátané po ukončení léčby ceftriaxonem.

Infekce a parazitární onemocnění

Méně časté:

Mykóza pohlavních orgánů.

Superinfekce necitlivými mikroorganismy.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání.

Časté:

Flebitida jako následek intravenózního podání, což lze minimalizovat pomalým podáním injekce (déle než 2-4 minuty)

Bolest v místě vpichu.

Při rychlém intravenózním podání injekce se může objevit reakce intolerance jako je pocit horka nebo nauzea, tomu lze zabránit pomalým podáním (déle než 2-4 minuty).

Bolest a zduření v místě vpichu se může objevit po intramuskulárním podání injekce.

Porucha imunitního systému

Časté:

Alergické kožní reakce (např. dermatitida, kopřivka, exantém), svědění, edematózní otoky pokožky a kloubů.

Vzácné:

Závažné, akutní reakce z přecitlivělosti až anafylaktický šok.

Lyellův syndrom/toxická epidermolýza, Stevens-Johnsonův syndrom nebo erythema multiforme.

Míra příslušných opatření viz bod 4.4.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté:

Symptomatická sraženina vápenných solí ceftriaxonu v žlučníku u dětí/ reversibilní cholelitiáza u dětí.

Tato porucha je vzácná u dospělých (viz níže).

Časté:

Zvýšení hladiny jaterních enzymů (AST,ALT, alkalická fosfatáza)

Vzácné:

Pankreatitida (viz bod 4.4).

Bylo referováno o sonografické abnormalitě žlučníku u pacientů léčených ceftriaxonem , někteří z těchto pacientů měli také příznaky choroby žlučníku. Tyto abnormality se objevily na sonografu jako echo bez zvukových stínů nebo jako echo se zvukovými stínami určující usazeninu, která může být špatně vysvětlena jako žlučové kameny. Chemický původ tohoto sonograficky detegovaného materiálu byl stanoven převážně jako sůl ceftriaxon-vápníku. Podmínky objevení jsou přechodné a reversibilní po ukončení podávání ceftriaxonu a doporučuje se pouze konzervativní opatření

Lokální nežádoucí účinky:

Intramuskulární injekce bez přísady lidokainu je bolestivá.

Vzácně se po i.v. injekci může vyvinout zánětlivá reakce žilní stěny; pomalou aplikací (trvání i.v. injekce 2 - 4 minuty) minimalizuje incidenci i závažnost těchto změn.

Nedonošené děti a novorozenci

Vzácně bylo referováno o závažných nežádoucích účincích u nedonošených dětí a u novorozenců léčených intravenózně ceftriaxonem a vápníkem, což zavinilo smrt, v důsledku vzniku sraženiny vápenaté soli ceftriaxonu v plicích a ledvinách. (viz také bod 4.3 a 4.4).

4.9 Předávkování

Nadměrně vysoké koncentrace ceftriaxonu v plazmě nelze snížit ani hemodialýzou, ani peritoneální dialýzou. Specifické antidotum neznáme. Případné předávkování se léčí symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cefalosporiny 3. generace

ATC kód: J01DD04

CEFTRIAxon TORREX je cefalosporinové antibiotikum.

Ceftriaxon je dlouhodobě působící cefalosporinové antibiotikum 3. generace se širokým spektrem a k parenterálnímu použití.

Tak jako jiná cefalosporinová antibiotika inhibuje syntézu buněčné stěny vnímavých mikrobů a vyvolává bakteriolyzu.

Mikrobiologie:

Baktericidní působení ceftriaxonu je dáno inhibicí tvorby buněčné stěny vnímavých mikrobů. Ceftriaxon působí *in vitro* na široké spektrum gramnegativních i grampozitivních mikroorganismů.

Ceftriaxon se vyznačuje vysokým stupněm rezistence vůči beta-laktamázám grampozitivních i gramnegativních bakterií, a to jak vůči penicilinázám, tak i vůči cefalosporinázám. *In vitro* i při klinických infekcích je obvykle možné charakterizovat jednotlivé skupiny mikrobů podle citlivosti na ceftriaxon takto:

Citlivé bakterie (průměrná MIC 50 i MIC 90 nejvýše 2 mg/l):

Streptococcus pneumoniae, beta-hemolytické streptokoky skupiny A (Str. pyogenes), B (Str. agalactiae), C, G a F, Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, Aeromonas spp., Escherichia coli, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae (včetně kmenů produkujících penicilinázu), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella spp. (včetně K. pneumoniae), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (včetně kmenů produkujících penicilinázu), Neisseria meningitidis, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Providencia spp., Salmonella spp. (včetně S. typhi), Shigella sp., Vibrio spp. (včetně V. cholerae), Moraxella spp. (nikoli catarrhalis), Hafnia alvei, Pasteurella multocida, Citobacter diversus. - Borrelia burgdorferi. - Treponema pallidum - Peptostreptococcus spp., Gaffkia anaerobica (dříve: Peptococcus).

Omezeně citlivé bakterie (průměrná MIC 50 2 mg/l a vyšší, MIC 90 4 mg/l a vyšší):

Acinetobacter spp. - Staphylococcus aureus (kmeny citlivé vůči methicilinu, včetně kmenů produkujících penicilinázu), koagulázonegativní stafylokoky. - Alcaligenes spp., Moraxella (B.) catarrhalis (beta-laktamázonegativní i beta-laktamázopozitivní kmeny), Citrobacter spp. (nikoli diversus), Enterobacter spp. (některé kmeny jsou rezistentní), Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris, Serratia spp., Yersinia spp. (včetně Y. enterocolitica), Clostridium spp. (s výjimkou Cl. difficile), Fusobacterium spp. (s výjimkou F. mortiferum a F. varium). - Pseudomonas spp. (nikoli aeruginosa),

Rezistentní bakterie:

Klinické izoláty Pseudomonas aeruginosa jsou většinou vůči ceftriaxonu rezistentní. Enterokoky (E. faecalis, E. faecium), methicilinrezistentní stafylokoky (S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus) a Listeria monocytogenes jsou rezistentní vůči cefalosporinům včetně ceftriaxonu. Enterobacteriaceae, vytvářející beta-laktamázu třídy C (např. Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii a Serratia marcescens) jsou vůči ceftriaxonu rezistentní. Enterobacteriaceae - především Klebsiella pneumoniae - vytvářející široké (extendované) spektrum beta-laktamáz (ESBLA), se při běžných testech citlivosti nedají spolehlivě poznat, a jsou v závislosti na typu ESBLA rezistentní vůči cefalosporinům 3. generace včetně ceftriaxonu. Bacteroides spp. a Clostridium difficile jsou často rezistentní. - Tak jako všechna beta-laktamová antibiotika je i ceftriaxon neúčinný proti mykoplazmatům, chlamydiím a ureaplazmatům.

Upozornění:

Četné kmeny výše uvedených mikrobů, které mají mnohonásobnou rezistenci vůči jiným antibiotikům (např. penicilinům, starším cefalosporinům a aminoglykosidům), jsou citlivé na ceftriaxon. Treponema pallidum je citlivá in vitro i v pokusech na zvířeti. Klinické výzkumy naznačují, že primární i sekundární syfilis je ceftriaxonem dobře ovlivnitelná.

Citlivost na ceftriaxon se dá určit diskovým difúzním testem anebo dilučním testem na agaru nebo bujónu; používají se standardizované metodiky, např. postupy doporučené National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). NCCLS k interpretaci citlivosti na ceftriaxon vymezuje tyto hraniční hodnoty:

| Test | citlivé | mírně citlivé | rezistentní |
|--------------------------------------------------|-----------|---------------|-------------|
| Diluční test, inhibiční koncentrace v mg/l | nejvýše 8 | 16 - 32 | 64 a více |
| Difúzní test (disk se 30 µg) | | | |

ceftriaxonu)

průměr inhibičního
dvorce v mm

nejméně 21

20 - 14

13 a méně

Mikroorganismy by se měly testovat ceftriaxonovým diskem, protože se při testech *in vitro* ukázalo, že ten je účinný i proti určitým kmenům, rezistentním vůči diskům, pokrývajícím celou skupinu cefalosporinů. Namísto doporučení NCCLS se mohou pro stanovení míry rezistence použít i jiná normovaná kritéria, jako např. DIN (Deutsche Industrie Norm) nebo kritéria ICS (International Committee for Standardization).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ceftriaxonu nemá lineární charakter a všechny základní parametry s výjimkou eliminačního poločasu jsou závislé na podané dávce resp. dosažené koncentraci léčivé látky.

Absorpce:

Po intramuskulárním podání 1,0 g ceftriaxonu je maximální koncentrace v plazmě zhruba 81 mg/l dosaženo za 2 až 3 hodiny. AUC (plocha pod křivkou *koncentrace v plazmě - čas*) po i.v. i i.m. podání jsou ekvivalentní; biologickou dostupnost po i.m. podání lze proto hodnotit jako 100%.

Distribuce:

Distribuční objem je závislý na dávce a pohybuje se mezi 7 a 12 l.

Po intravenózním podání ceftriaxon rychle přestupuje do intersticiální tekutiny, kde se déle než 24 hodiny udržují koncentrace, baktericidní vůči citlivým mikrobům.

Po dávce 1 až 2 g ceftriaxon dobře proniká do tkání a tělesných tekutin. Koncentrace, převyšující minimální inhibiční koncentraci pro většinu patogenů, bylo možno zjistit ve více než 60 tkáních resp. tkáňových tekutinách, včetně plic, srdce, žlučových cest, jater, středního ucha, nosní sliznice, kostí, prostaty, cerebrospinalní tekutiny, pleurální tekutiny i synoviální tekutiny.

Ceftriaxon prostupuje placentární bariérou a v nízkých koncentracích se vylučuje mateřským mlékem.

Vazba na bílkoviny:

Ceftriaxon se reverzibilně váže na bílkoviny. Vazba se snižuje se zvyšující se koncentrací látky - při celkové koncentraci 100mg/l je vazba zhruba 95%, při celkové koncentraci 300 mg/l je vazba zhruba 85%. Protože koncentrace albuminu v intersticiální tekutině je nižší než v plazmě, je v intersticiální tekutině podíl volného a tedy účinného ceftriaxonu vyšší.

Přestup do likvoru:

Ceftriaxon proniká do zánětlivých mening novorozenců, batolat i větších dětí. Při bakteriální meningitidě dosahuje ceftriaxon v likvoru zhruba 17 % plazmatické koncentrace, při aseptické meningitidě zhruba 4 %. Za 24 hodiny po i.v. injekci ceftriaxonu v dávkách 50 až 100 mg/kg (u novorozenců resp. batolat) byly v likvoru zjištěny koncentrace ceftriaxonu vyšší než 1,4 mg/litr. Maximální koncentrace v likvoru je dosažena zhruba za 4 hodiny po i.v. podání a dosahuje v průměru 18 mg/l. U dospělých pacientů s meningitidou dosahuje po podání 50 mg/kg hladina ceftriaxonu v likvoru v období mezi 2 až 24 h po podání koncentrace několikrát vyšší, než odpovídá minimálním inhibičním koncentracím působícím proti nejčastějším původcům meningitidy.

Metabolismus:

Ceftriaxon se systémově nemetabolizuje; na inaktivní metabolity se přeměňuje teprve účinkem střevní flóry.

Vylučování:

Celková plazmatické clearance je 10 až 22 ml/min. Renální clearance je 5 až 12 ml/min.

50 až 60 % injekčně podané dávky ceftriaxonu se nezměněně vylučuje močí, zbývajících 40 až 50 % se nezměněně vylučuje žlučí.

Eliminační poločas u zdravého dospělého člověka je zhruba 8 hodin.

Kinetika za zvláštních klinických situací:

U novorozence se ledvinami eliminuje zhruba 70 % podané dávky.

U kojence mladšího než 8 dní a u osob starších než 75 let je průměrný eliminační poločas zhruba dvojnásobný až trojnásobný ve srovnání s mladými dospělými lidmi. U pacientů s poruchou renálních nebo jaterních funkcí je farmakokinetika ceftriaxonu pozměněna jen málo a eliminační poločas je jen mírně prodloužen. Jsou-li postiženy pouze renální funkce, zvyšuje se eliminace ceftriaxonu žlučí; jestliže jsou naproti tomu postiženy pouze jaterní funkce, zvyšuje se eliminace ledvinami.

Farmakokinetika ve speciálních klinických situacích

V prvním týdnu života je 80% dávky vylučováno močí. Po prvním měsíci 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

Opakované podávání ceftriaxonu experimentálním zvířatům vyvolalo známé reverzibilní nežádoucí účinky parenterálně podávaných cefalosporinů 3. generace (např. změny laboratorních testů, poruchy střevní činnosti a mírné nefrotoxické změny). Speciální nežádoucí účinek ceftriaxonu je tvorba žlučových kamenů u psů a v omezenější míře také u opic. Ceftriaxon neměl nepříznivé účinky na reprodukční funkce ani účinky mutagenní a nepůsobil jako antigen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Přípravek neobsahuje pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

Pro možné inkompatibility se roztoky ceftriaxonu nesmí mísit s roztoky jiných antibiotik anebo s roztoky určenými k rozpuštění jiných antibiotik. Také se nesmějí mísit s jinými infuzními a injekčními roztoky než s těmi, uvedenými v bodě 4.2 jako jedině vhodné, a zejména se nesmějí mísit s roztoky obsahujícími soli vápníku (např. s Hartmannovým nebo Ringerovým roztokem) anebo podávat společně s nimi.

Dále existují literární údaje, že ceftriaxon je inkompatibilní s těmito látkami: S amsakrinem, vankomycinem, flukonazolem a s aminoglykosidovými antibiotiky.

Roztoky obsahující ceftriaxon by neměly být míchány 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 míchán nebo podáván zároveň s roztoky obsahujícími kalcium (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění vodou nebo 1 % roztokem lidocainu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 – 8°C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud rekonstituce / ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C, lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem,.

O uchovávání po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Obal:

Zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla, pryžová zátka, hliníkový kryt, zelený plastový chránič, krabička

Velikost balení:

CEFTRIAXON TORREX 1 g: 1 injekční lahvička.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Viz bod 4.2; jinak bez zvláštních pokynů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Torrex Chiesi CZ, s.r.o.

Na Květnici 33,

140 00 Praha 4,

Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

15/310/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4. 12. 2002 / 14.4. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.4. 2010