

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftriaxone Kalceks 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Ceftriaxone Kalceks 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ceftriaxone Kalceks 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ceftriaxonu (jako trihemihydrát sodné soli ceftriaxonu).

Jedna injekční lahvička obsahuje 83 mg sodíku (ekvivalentní 3,6 mmol).

Ceftriaxone Kalceks 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftriaxonu (jako trihemihydrát sodné soli ceftriaxonu).

Jedna injekční lahvička obsahuje 166 mg sodíku (ekvivalentní 7,2 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Téměř bílý nebo nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ceftriaxone Kalceks je indikován k léčbě následujících infekcí dospělých, dospívajících a dětí, včetně donošených novorozenců (od narození):

- bakteriální meningitida;
- komunitní pneumonie;
- nozokomiální pneumonie;
- akutní otitis media;
- nitrobršňní infekce;
- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy);
- infekce kostí a kloubů;
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání;
- gonorea;
- syfilis;
- bakteriální endokarditida.

Ceftriaxone Kalceks lze použít:

- k léčbě akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci u dospělých;
- k léčbě diseminované lymeské borreliózy (časné (stadium II) a pozdní (stadium III)) u dospělých, dospívajících a dětí včetně novorozenců od 15. dne věku;
- k předoperační profylaxi infekce v místě chirurgického výkonu;
- k léčbě pacientů s febrilní neutropenií, jejíž příčinou je pravděpodobně bakteriální infekce;
- k léčbě pacientů s bakteriemií vzniklou v souvislosti s kteroukoli infekcí uvedenou výše nebo u níž je podezření na takovou souvislost.

Ceftriaxone Kalceks má být podáván společně s jinými antibakteriálními přípravky, kdykoli možný okruh bakterií způsobujících infekci nespadá do spektra jeho účinku (viz bod 4.4).

V úvahu se musí vzít oficiální pokyny pro použití antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka závisí na závažnosti, citlivosti, místě a typu infekce a na věku a hepatorenální funkci pacienta.

Dávky doporučené v níže uvedených tabulkách jsou dávky obvykle doporučované v příslušných indikacích. Ve zvláště závažných případech je třeba zvážit dávky při vyšší hranici doporučeného rozmezí.

Dospělí a dospívající starší 12 let (≥ 50 kg)

Dávka ceftriaxonu*	Frekvence podání**	Indikace
1-2 g	Jednou denně	Komunitní pneumonie
		Akutní exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci
		Intraabdominální infekce
		Komplikovaná infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
2 g	Jednou denně	Nozokomiální pneumonie
		Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
		Infekce kostí a kloubů
2-4 g	Jednou denně	Léčba pacientů s febrilní neutropenií, pravděpodobně vzniklou v důsledku bakteriální infekce
		Bakteriální endokarditida
		Bakteriální meningitida

* Při zdokumentované bakteriemii je třeba zvážit podávání dávek při vyšší hranici doporučeného rozmezí dávkování.

** Pokud jsou indikovány dávky vyšší než 2 g denně, lze zvážit podávání 2x denně (po 12 hodinách).

Indikace u dospělých a dospívajících starších 12 let (≥ 50 kg) vyžadující zvláštní dávkovací schémata:

- Akutní zánět středního ucha
Lze podat jednorázovou intramuskulární dávku 1-2 g ceftriaxonu.
Omezené údaje nasvědčují, že v případě, kdy je pacient těžce nemocný nebo předchozí léčba selhala, může být ceftriaxon účinný při podávání intramuskulární dávky 1-2 g denně po dobu 3 dní.
- Předoperační profylaxe infekce v místě chirurgického výkonu
2 g v jednorázové dávce před operací.
- Gonorea
500 mg v jednorázové intramuskulární dávce.
- Syfilis
Obvykle doporučené dávky jsou 500 mg – 1 g jednou denně, u neurosyfilidy zvýšené na 2 g jednou denně po dobu 10-14 dní. Doporučené dávkování u syfilidy, včetně neurosyfilidy, je založeno na omezeném množství údajů. Rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

- Diseminovaná lymeská borrelióza (časná [stadium II] a pozdní [stadium III])
2 g jednou denně po dobu 14-21 dnů. Doporučená délka léčby je různá a rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

Pediatrická populace

Novorozenci, kojenci a děti ve věku od 15 dnů do 12 let (< 50 kg)

Dětem o tělesné hmotnosti 50 kg nebo více se podává obvyklá dávka pro dospělé.

Dávka ceftriaxonu*	Frekvence podání**	Indikace
50-80 mg/kg	Jednou denně	Intraabdominální infekce
		Komplikovaná infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
		Komunitní pneumonie
		Nozokomiální pneumonie
50-100 mg/kg (maximálně 4 g)	Jednou denně	Komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání
		Infekce kostí a kloubů
		Léčba pacientů s febrilní neutropenií, pravděpodobně vzniklou v důsledku bakteriální infekce
80-100 mg/kg (maximálně 4 g)	Jednou denně	Bakteriální meningitida
100 mg/kg (maximálně 4 g)	Jednou denně	Bakteriální endokarditida

* Při zdokumentované bakteriemii je třeba zvážit podávání dávek při vyšší hranici doporučeného rozmezí dávkování.

** Pokud jsou indikovány dávky vyšší než 2 g denně, lze zvážit podávání 2x denně (po 12 hodinách).

Indikace u novorozenců, kojenců a dětí ve věku od 15 dnů do 12 let (< 50 kg) vyžadující zvláštní schémata dávkování:

- Akutní zánět středního ucha
V úvodu léčby akutního zánětu středního ucha lze podat jednu intramuskulární dávku 50 mg/kg ceftriaxonu. Omezené údaje nasvědčují, že v případě, kdy je dítě těžce nemocné nebo úvodní léčba selhala, může být ceftriaxon účinný při podávání intramuskulární dávky 50 mg/kg denně po dobu 3 dní.
- Předoperační profylaxe infekce v místě chirurgického výkonu
50-80 mg/kg v jednorázové dávce před operací.
- Syfilis
Obvykle doporučované dávky jsou 75-100 mg/kg (maximálně 4 g) jednou denně po dobu 10-14 dní. Doporučené dávkování u syfilidy, včetně neurosyfilidy, je založeno na omezeném množství údajů. Rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.
- Diseminovaná lymeská borrelióza (časná [stadium II] a pozdní [stadium III])
50-80 mg/kg jednou denně po dobu 14-21 dnů. Doporučená délka léčby je různá a rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

Novorozenci ve věku 0-14 dnů

Ceftriaxon je kontraindikován u předčasně narozených novorozenců až do postmenstruačního věku 41 týdnů (gestační věk + chronologický věk).

Dávka ceftriaxonu*	Frekvence podání	Indikace
20-50 mg/kg	Jednou denně	Intraabdominální infekce
		Komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání
		Komplikovaná infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
		Komunitní pneumonie
		Nozokomiální pneumonie
		Infekce kostí a kloubů
50 mg/kg	Jednou denně	Léčba pacientů s febrilní neutropenií, pravděpodobně vzniklou v důsledku bakteriální infekce
		Bakteriální meningitida
		Bakteriální endokarditida

* Při zdokumentované bakteriemii je třeba zvážit podávání dávek při vyšší hranici doporučeného rozmezí dávkování.

Maximální denní dávka 50 mg/kg se nemá překračovat.

Indikace u novorozenců ve věku 0-14 dnů vyžadující zvláštní schémata dávkování:

- Akutní zánět středního ucha
V úvodu léčby akutního zánětu středního ucha lze podat jednorázovou intramuskulární dávku 50 mg/kg ceftriaxonu.
- Předoperační profylaxe infekce v místě chirurgického výkonu
20-50 mg/kg v jednorázové dávce před operací.
- Syfilis
Obvykle doporučovaná dávka je 50 mg/kg jednou denně po dobu 10-14 dní. Doporučené dávkování u syfilidy, včetně neurosyfilidy, je založeno na omezeném množství údajů. Rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

Délka léčby

Délka léčby se liší podle průběhu onemocnění. Jako je tomu u antibiotické terapie obecně, podávání ceftriaxonu má pokračovat 48-72 hodin poté, co je pacient afebrilní nebo poté, co byla prokázána eradikace bakterií.

Starší pacienti

Dávkování doporučené pro dospělé není třeba u starších pacientů upravovat, pokud je jejich funkce ledvin a jater uspokojivá.

Pacienti s poruchou funkce jater

Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy při lehké nebo středně těžké poruše funkce jater za předpokladu, že funkce ledvin není porušena.

Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje ze studií (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí snižovat dávku ceftriaxonu za předpokladu, že funkce jater není porušena. Pouze v případech preterminálního selhání ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) dávka ceftriaxonu nesmí překročit 2 g denně. U pacientů na dialýze není potřebné podání doplňkové dávky po dialýze. Ceftriaxon nelze odstranit peritoneální dialýzou ani hemodialýzou. Doporučuje se pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater a ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin i jater se doporučuje pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární podání.

Ceftriaxone Kalceks 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok lze podávat intramuskulární injekcí, pomalou intravenózní injekcí a intravenózní infuzí.

Ceftriaxone Kalceks 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok lze podávat intramuskulární injekcí a intravenózní infuzí.

Intramuskulární podání

Ceftriaxone Kalceks lze podávat hlubokou intramuskulární injekcí. Intramuskulární injekce mají být aplikovány správně do poměrně velkého svalu a ne více než 1 g do jednoho místa. Dávky vyšší než 1 g mají být rozděleny a aplikovány do více než jednoho místa (viz bod 6.6). Dávky vyšší než 2 g mají být podány intravenózně. Intramuskulární podání má být zváženo, pokud intravenózní podání není možné nebo je pro pacienta méně vhodné.

Jestliže je jako rozpouštědlo používán lidokain, výsledný roztok nesmí být v žádném případě podán intravenózně (viz bod 4.3). Je třeba zvážít informace v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain.

Intravenózní podání

Ceftriaxone Kalceks 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok lze podávat intravenózní infuzí po dobu alespoň 30 minut (preferovaný způsob podání) nebo pomalou intravenózní injekcí po dobu 5 minut. Intravenózní intermitentní injekce se podává po dobu 5 minut nejlépe do větší žíly.

Ceftriaxone Kalceks 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok lze podávat intravenózní infuzí po dobu alespoň 30 minut.

Intravenózní dávky 50 mg/kg nebo vyšší se u kojenců a dětí ve věku do 12 let podávají infuzí.

U novorozenců se intravenózní dávky podávají po dobu 60 minut, aby se snížilo potencionální riziko bilirubinové encefalopatie (viz body 4.3 a 4.4).

Vzhledem k riziku precipitace vápenaté soli ceftriaxonu (viz bod 4.3) je ceftriaxon kontraindikován u novorozenců (≤ 28 dnů), jestliže potřebují (nebo se předpokládá, že budou potřebovat) léčbu intravenózními roztoky obsahujícími vápník, včetně kontinuálních infuzí obsahujících vápník, jako je tomu například při parenterální výživě.

Roztoky pro ředění obsahující vápník (např. Ringerův či Hartmannův roztok) nesmí být používány k rekonstituci obsahu injekčních lahviček s ceftriaxonem ani k dalšímu ředění rekonstituovaného roztoku pro intravenózní podání, protože se může vytvořit precipitát. K precipitaci vápenaté soli ceftriaxonu může dojít i po mísení ceftriaxonu s roztoky obsahujícími vápník ve stejné lince pro intravenózní podání. Proto nesmí být ceftriaxon mísen ani simultánně podáván s roztoky obsahujícími vápník (viz body 4.3, 4.4 a 6.2).

V předoperační profylaxi infekce v místě chirurgického výkonu se ceftriaxon podává 30-90 minut před chirurgickým výkonem.

Barva roztoku po rekonstituci/naředění je mírně nažloutlá až hnědožlutá v závislosti na době uchovávání, koncentraci a použitém rozpouštědle, ale to nemá vliv na účinnost léčivého přípravku.

Návod k rekonstituci/naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ceftriaxon, na jakýkoli jiný cefalosporin.

Anamnéza závažné hypersenzitivity (např. anafylaktická reakce) na jakýkoliv jiný typ beta-laktamového antibiotika (peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy).

Podávání ceftriaxonu je kontraindikováno v následujících případech:

- předčasně narození novorozenci až do pomenstruačního věku 41 týdnů (gestační věk + chronologický věk)*;
- donošení novorozenci (do 28 dnů věku):
 - s hyperbilirubinemií, žloutenkou nebo hypoalbuminemií nebo acidózou, protože u těchto stavů je pravděpodobné narušení vazby bilirubinu*;
 - jestliže potřebují (nebo se předpokládá, že budou potřebovat) léčbu intravenózně podávaným vápníkem nebo infuzemi obsahujícími vápník, vzhledem k riziku precipitace vápenaté soli ceftriaxonu (viz body 4.4, 4.8 a 6.2).

*Studie *in vitro* prokázaly, že ceftriaxon může vytěsnit bilirubin z jeho vazebných míst sérového albuminu, což u těchto pacientů vede k možnému riziku bilirubinové encefalopatie.

Před intramuskulární injekcí ceftriaxonu s roztokem lidokainu jako rozpouštědlem je nutno vyloučit přítomnost kontraindikací lidokainu (viz bod 4.4). Viz informace v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain, zejména kontraindikace.

Roztoky ceftriaxonu obsahující lidokain nesmí být nikdy podány intravenózně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Stejně jako u všech beta-laktamových antibiotik byly hlášeny závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být léčba ceftriaxonem okamžitě ukončena a musí být okamžitě učiněna odpovídající neodkladná opatření. Před zahájením léčby musí být zjištěno, zda má pacient v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na ceftriaxon, na jiné cefalosporiny nebo na jakýkoli jiný typ beta-laktamových antibiotik. Při podávání ceftriaxonu pacientům s nezávažnou hypersenzitivitou na jiná beta-laktamová antibiotika v anamnéze je nutná opatrnost.

V souvislosti s léčbou ceftriaxonem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo Lyellův syndrom / toxická epidermální nekrolýza a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)), které mohou být život ohrožující nebo fatální; frekvence těchto příhod není známa (viz bod 4.8).

Jarischova-Herxheimerova reakce (JHR)

U některých pacientů se spirochetovými infekcemi může dojít krátce po zahájení léčby ceftriaxonem k Jarischově-Herxheimerově reakci (JHR). JHR obvykle odeznívá sama bez léčby nebo může být léčena symptomatickou léčbou. Pokud k této reakci dojde, nemá být léčba antibiotiky přerušena.

Interakce s přípravky obsahujícími vápník

Byly popsány případy fatálních reakcí s precipitáty ceftriaxonu s vápníkem v plicích a ledvinách u předčasně narozených a donošených novorozenců mladších než 1 měsíc. Nejméně jeden z nich obdržel ceftriaxon a vápník v odlišnou dobu a různými intravenózními linkami. V dostupných vědeckých údajích nejsou žádná hlášení o potvrzené intravaskulární precipitaci u jiných pacientů léčených ceftriaxonem a roztoky obsahujícími vápník nebo jakýmkoli jinými přípravky obsahujícími vápník než u novorozenců. Studie *in vitro* prokázaly, že v porovnání s jinými věkovými skupinami je u novorozenců riziko precipitace vápenaté soli ceftriaxonu zvýšeno.

U pacientů jakéhokoli věku nesmí být ceftriaxon mísen ani podáván současně s jakýmkoli intravenózními roztoky obsahujícími vápník, a to ani separátními infuzními linkami nebo do jiných míst infuze. Nicméně u pacientů starších než 28 dní lze podávat ceftriaxon a roztoky obsahující vápník postupně, jeden po druhém, jestliže se použijí různé infuzní linky zavedené do různých míst nebo

Jestliže se infuzní linky mezi infuzemi vymění či důkladně propláchnou fyziologickým roztokem, aby nedocházelo k precipitaci. U pacientů, kteří potřebují kontinuální infuzi roztoků úplné parenterální výživy (total parenteral nutrition, TPN) obsahujících vápník, mohou zdravotníci zvážit alternativní antibakteriální léčbu, která není spojena s podobným rizikem precipitace. Jestliže je považováno za nezbytné podávání ceftriaxonu pacientům, kteří potřebují kontinuální parenterální výživu, lze roztoky TPN a ceftriaxon podávat současně, avšak odlišnými infuzními linkami a do jiných míst podání. Jinak lze infuzi roztoku TPN po dobu podávání infuze s ceftriaxonem zastavit a infuzní linky mezi roztoky propláchnout (viz body 4.3, 4.8, 5.2 a 6.2).

Pediatrická populace

Byla stanovena bezpečnost a účinnost ceftriaxonu u novorozenců, kojenců a dětí v dávkách popisovaných v bodu Dávkování a způsob podání (viz bod 4.2). Studie prokázaly, že ceftriaxon, stejně jako některé jiné cefalosporiny, může vytěšňovat bilirubin z vazebných míst sérového albuminu.

Ceftriaxon je kontraindikován u předčasně narozených novorozenců a novorozenců narozených v termínu s rizikem rozvoje bilirubinové encefalopatie (viz bod 4.3).

Imunitně zprostředkovaná hemolytická anémie

U pacientů, kteří používali antibakteriální léky ze třídy cefalosporinů včetně ceftriaxonu, byla pozorována imunitně hemolytická anémie (viz bod 4.8). Při léčbě ceftriaxonem byly u dospělých, dospívajících i u dětí pozorovány závažné případy hemolytické anémie, včetně fatálních příhod.

Jestliže u pacienta během používání ceftriaxonu dojde k rozvoji anémie, je třeba zvážit diagnózu anémie související s podáváním cefalosporinu, a až do zjištění etiologie podávání ceftriaxonu ukončit.

Dlouhodobá léčba

Během dlouhodobé léčby je nutno pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz.

Kolitida/prerůstání necitlivých mikroorganismů

Téměř u všech antibakteriálních přípravků včetně ceftriaxonu byla hlášena kolitida související s podáváním antibakteriálních látek a pseudomembranózní kolitida, které mohou být mírné až život ohrožující. Proto je důležité pamatovat na tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během léčby ceftriaxonem nebo po ní vyskytne průjem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit ukončení léčby ceftriaxonem a podání léčby specifické pro *Clostridioides difficile*. Nesmí být podávány přípravky způsobující inhibici peristaltiky.

Stejně jako u jiných bakteriálních látek může dojít k superinfekci necitlivými mikroorganismy.

Encefalopatie

Při podávání ceftriaxonu byla hlášena encefalopatie (viz bod 4.8), zejména u starších pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2) nebo poruchami centrálního nervového systému. Existuje-li podezření na encefalopatii spojenou s ceftriaxonem (např. snížená úroveň vědomí, změněný duševní stav, myoklonus, křeče), je třeba zvážit ukončení léčby ceftriaxonem.

Těžká porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a jater se doporučuje pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti (viz bod 4.2).

Interference se sérologickými testy

Může docházet k interferenci s Coombsovými testy, protože ceftriaxon může způsobovat falešně pozitivní výsledky testů. Ceftriaxon může také způsobovat falešně pozitivní výsledky testů na galaktosemii (viz bod 4.8).

Neenzymatické metody stanovení glukózy v moči mohou poskytovat falešně pozitivní výsledky. Stanovení glukózy v moči během léčby ceftriaxonem je nutno provádět enzymaticky (viz bod 4.8).

Přítomnost ceftriaxonu může falešně snížit naměřené hodnoty glukózy v krvi získané některými systémy monitorování hladiny glukózy v krvi. Pro každý systém se prosím podívejte do jeho návodu k použití. V případě potřeby se mají použít alternativní metody.

Antibakteriální spektrum

Ceftriaxon má omezené spektrum antibakteriální aktivity a jeho podávání v monoterapii nemusí být vhodné k léčbě některých typů infekcí, pokud dosud nebyl potvrzen patogen (viz bod 4.2).

U polymikrobiálních infekcí, kde mezi suspektní patogeny patří organismy rezistentní na ceftriaxon, je vhodné zvážit podání dalších antibiotik.

Použití lidokainu

Pokud je jako rozpouštědlo použit roztok lidokainu, musí být roztoky ceftriaxonu používány jen pro intramuskulární injekci. Před použitím je nutno zvážit kontraindikace lidokainu, upozornění a další relevantní informace podrobně uvedené v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain (viz bod 4.3).

Roztok obsahující lidokain nesmí být nikdy podán intravenózně.

Cholelitiáza

Jestliže jsou na sonogramech pozorovány stíny, je nutno myslet na možný výskyt precipitátů ceftriaxonu s vápníkem. Stíny zjištěné na sonogramech žlučníku byly chybně považovány za žlučové kameny; tento nález byl častější při dávkách 1 g ceftriaxonu denně a vyšších. Zvláštní opatrnost je nutná především u pediatrické populace. Tyto precipitáty zmizí po ukončení léčby ceftriaxonem. Vzácně je výskyt precipitátů ceftriaxonu s vápníkem spojen s příznaky. V symptomatických případech se doporučuje konzervativní nechirurgická léčba a v konkrétním případě má lékař na základě vyhodnocení rizik a přínosů zvážit ukončení léčby ceftriaxonem (viz bod 4.8).

Cholestáza

U pacientů léčených ceftriaxonem byly hlášeny případy pankreatitidy, jejichž etiologie patrně souvisí s biliární obstrukcí (viz bod 4.8). U většiny pacientů byly přítomny rizikové faktory pro vznik cholestázy a tzv. žlučového bláta, např. předcházející rozsáhlá léčba, závažné onemocnění a úplná parenterální výživa. Nelze vyloučit, že podávání ceftriaxonu může být spouštěčem nebo kofaktorem precipitace žluči.

Urolitiáza

Byly hlášeny případy urolitiázy, která je reverzibilní po vysazení ceftriaxonu (viz bod 4.8).

V symptomatických případech je třeba provést sonografii. Použití u pacientů s anamnézou urolitiázy nebo s hyperkalcemií má lékař zvážit na základě vyhodnocení rizik a přínosů.

Sodík

Ceftriaxone Kalceks 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 83 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 4,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ceftriaxone Kalceks 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 166 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 8,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Roztoky pro ředění obsahující vápník, jako je např. Ringerův roztok nebo Hartmannův roztok, nesmí být používány k rekonstituci obsahu injekčních lahviček s ceftriaxonem ani k dalšímu ředění rekonstituovaného roztoku pro intravenózní podání, protože se může vytvořit precipitát. K precipitaci vápenaté soli ceftriaxonu může dojít i po mísení ceftriaxonu s roztoky obsahujícími vápník ve stejné lince pro intravenózní podání. Ceftriaxon nesmí být podáván současně s intravenózními roztoky obsahujícími vápník, včetně kontinuálních infuzí obsahujících vápník, jako je například parenterální výživa podávaná přes Y spojkou. Nicméně u jiných pacientů než u novorozenců mohou být ceftriaxon

a roztoky obsahující vápník podávány postupně, jeden po druhém, pokud se infuzní linky mezi infuzemi důkladně propláchnou kompatibilní tekutinou. Studie *in vitro* s použitím plazmy dospělých a plazmy z pupečnickové krve novorozenců prokázaly, že u novorozenců je zvýšené riziko precipitace vápenaté soli ceftriaxonu (viz body 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 a 6.2).

Společné podávání s perorálními antikoagulancii může zvyšovat antagonistické účinky proti vitamínu K a riziko krvácení. Doporučuje se časté sledování INR (International Normalised Ratio) a následná úprava dávkování antagonistů vitamínu K podle těchto výsledků, oboje jak v průběhu léčby ceftriaxonem, tak i po jejím ukončení (viz bod 4.8).

Existují rozporné důkazy o možném zvýšení renální toxicity aminoglykosidů při jejich použití spolu s cefalosporiny. V takových případech je nutno v klinické praxi přesně dodržovat doporučené sledování hladin aminoglykosidů (a funkce ledvin).

Ve studii *in vitro* byly v kombinaci chloramfenikolu a ceftriaxonu pozorovány antagonistické účinky. Klinický význam těchto nálezů není znám.

Nejsou dostupné žádné zprávy o interakcích mezi ceftriaxonem a perorálně podávanými přípravky obsahujícími vápník nebo interakci mezi intramuskulárně podávaným ceftriaxonem a přípravky obsahujícími vápník (intravenózními nebo perorálními).

U pacientů léčených ceftriaxonem může ve vzácných případech dojít k falešné pozitivitě Coombsova testu.

Ceftriaxon může stejně jako ostatní antibiotika vést k falešně pozitivním testům na galaktosemii.

Podobně mohou poskytovat falešně pozitivní výsledky neenzymatické metody stanovení glukózy v moči. Z tohoto důvodu je třeba během léčby ceftriaxonem provádět stanovení hladiny glukózy v moči enzymaticky.

Po souběžném podávání vysokých dávek ceftriaxonu a silných diuretik (např. furosemidu) nebylo pozorováno žádné poškození funkce ledvin.

Souběžné podávání probenecidu nesnižuje vylučování ceftriaxonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ceftriaxon prostupuje placentární bariérou. Údaje o podávání ceftriaxonu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na embryonální/fetální, perinatální a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Ceftriaxon může být v těhotenství a zejména v prvním trimestru těhotenství podáván, pouze pokud přínos převáží riziko.

Kojení

Ceftriaxon se v nízkých koncentracích vylučuje do lidského mateřského mléka, avšak při terapeutických dávkách se nepředpokládá žádný účinek ceftriaxonu na kojené děti. Nelze však vyloučit riziko průjmu a mykotických slizničních infekcí. Rovněž je nutné vzít v úvahu možnost sensibilizace. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu ceftriaxonem, je nutné vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

Fertilita

Reprodukční studie neprokázaly žádné nežádoucí účinky na mužskou a ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během léčby ceftriaxonem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky (např. závratě), které mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Proto se při řízení nebo obsluhování strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ceftriaxonu jsou eozinofilie, leukopenie, trombocytopenie, průjem, vyrážka a zvýšení hladin jaterních enzymů.

Údaje pro stanovení frekvence nežádoucích účinků ceftriaxonu byly odvozeny z klinických hodnocení.

Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence MedDRA: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systému	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo^a
Infekce a infestace		Genitální plísňové infekce	Pseudomembranózní kolitida ^b	Superinfekce ^b
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie Leukopenie Trombocytopenie	Granulocytopenie Anémie Koagulopatie		Hemolytická anémie ^b Agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce Hypersensitivita ^b Jarischova-Herxheimerova reakce ^b
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať	Encefalopatie	Křeče
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Bronchospasmus	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^b Řídká stolice	Nauzea Zvracení		Pankreatitida ^b Stomatitida Glositida
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny jaterních enzymů			Precipitáty ve žlučníku ^b Kernikterus Hepatitida ^c Cholestatická hepatitida ^{b,c}

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Pruritus	Kopřivka	Stevensův-Johnsonův syndrom ^b Toxická epidermální nekrolýza ^b Erythema multiforme Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^b
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie Glykosurie	Oligurie Renální precipitace (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Flebitida Bolest v místě injekce Pyrexie	Edém Zimnice	
Vyšetření		Zvýšená koncentrace kreatininu v krvi		Falešně pozitivní Coombův test ^b Falešně pozitivní test na galaktosemii ^b Falešně pozitivní neenzymatické metody stanovení glukózy ^b

^a Na základě hlášení po uvedení ceftriaxonu na trh. Protože uvedené reakce byly hlášeny dobrovolně a v populaci neznámé velikosti, není možné spolehlivě zhodnotit jejich frekvenci, jsou proto řazeny do kategorie není známo.

^b Viz bod 4.4.

^c Obvykle reverzibilní po ukončení podávání ceftriaxonu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce a infestace

Hlášení o průjmu po použití ceftriaxonu mohou souviset s *Clostridioides difficile*. Je třeba zavést odpovídající léčbu tekutinami a elektrolyty (viz bod 4.4).

Precipitace ceftriaxonu s vápenatými solemi

Vzácné, závažné a v některých případech fatální nežádoucí účinky byly hlášeny u nedonošených a donošených novorozenců (ve věku < 28 dnů) léčených intravenózním ceftriaxonem a vápníkem. Precipitace ceftriaxonu s vápenatými solemi byla pozorována při pitevních nálezech v plicích a ledvinách. Vysoké riziko precipitace u novorozenců je výsledkem jejich nízkého krevního objemu a dlouhého poločasu ceftriaxonu v porovnání s dospělými (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Byly hlášeny případy precipitace ceftriaxonu v močových cestách, většinou u dětí léčených vysokými dávkami (např. ≥ 80 mg/kg/den nebo celkovými dávkami nad 10 gramů) a u pacientů, kteří mají další rizikové faktory (např. dehydratace nebo klidový režim na lůžku). Tento případ může být

asymptomatický nebo symptomatický a může vést k obstrukci močového a k postrenálnímu akutnímu selhání ledvin, což je obvykle reverzibilní po vysazení ceftriaxonu (viz bod 4.4).

Byla pozorována precipitace vápenaté soli ceftriaxonu ve žlučníku, zejména u pacientů léčených dávkami vyššími než je doporučená standardní dávka. U dětí prospektivní studie prokázaly variabilní incidenci precipitace při intravenózním podání – v některých studiích více než 30 %. Incidence se zdá nižší při pomalé infuzi (20-30 minut). Tento účinek je obvykle asymptomatický, avšak ve vzácných případech byl výskyt precipitátů provázen klinickými příznaky jako je bolest, nauzea a zvracení. V těchto případech se doporučuje symptomatická léčba. Po vysazení ceftriaxonu je precipitace zpravidla reverzibilní (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při předávkování se mohou vyskytnout příznaky nauzey, zvracení a průjmu. Koncentraci ceftriaxonu nelze snížit pomocí hemodialýzy ani pomocí peritoneální dialýzy. Neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny III. generace. ATC kód: J01DD04

Mechanismus účinku

Ceftriaxon způsobuje inhibici syntézy bakteriální stěny po vazbě na penicilin vázající proteiny (penicillin binding proteins, PBP). Výsledkem je přerušení biosyntézy buněčné stěny (peptidoglykanu), které vede k lýze bakteriální buňky a k její smrti.

Rezistence

Bakteriální rezistence na ceftriaxon může být způsobena jedním nebo několika z následujících mechanismů:

- hydrolýza beta-laktamázi, včetně beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL), karbapenemázy a enzymů Amp C, které mohou být indukované nebo stabilně derepresovány u určitých druhů aerobních gramnegativních bakterií;
- snížená afinita penicilin vázajících proteinů pro ceftriaxon;
- nepropustnost vnější membrány pro gramnegativní organismy;
- bakteriální efluxní pumpy.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) jsou uvedeny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (*European Medicines Agency*, EMA):

[https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Prevalence získané rezistence u vybraných kmenů se může lišit podle zeměpisné lokality a času, zejména při léčbě závažných infekcí je žádoucí mít k dispozici lokální informace o rezistenci. V případě nezbytnosti je nutné konzultovat odborníka, pokud je lokální prevalence rezistence taková, že přínos použití ceftriaxonu je přinejmenším u některých typů infekcí sporný.

Běžně citlivé druhy

Grampozitivní aerobní

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)[‡]
Staphylococci koaguláza-negativní (citlivé na meticilin)[‡]
Streptococcus pyogenes (skupina A)
Streptococcus agalactiae (skupina B)
Streptococcus pneumoniae
Skupina viridujících streptokoků

Gramnegativní aerobní

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

Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence

Grampozitivní aerobní

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativní aerobní

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

Anaerobní

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Přirozeně rezistentní mikroorganismy

Grampozitivní aerobní

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegativní aerobní

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobní
Clostridioides difficile

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

- £ Všechny stafylokoky rezistentní k meticilinu jsou rezistentní k ceftriaxonu.
+ Výskyt rezistence > 50 % v alespoň jedné oblasti.
% Kmeny produkující ESBL jsou vždy rezistentní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Intramuskulární podání

Po intramuskulární injekci jsou průměrné vrcholové plazmatické koncentrace ceftriaxonu přibližně poloviční oproti koncentracím pozorovaným po intravenózním podání ekvivalentní dávky. Maximální plazmatická koncentrace po podání jednorázové intramuskulární dávky 1 g je přibližně 81 mg/l a je jí dosaženo za 2-3 hodiny po podání.

Plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase po podání intramuskulární injekce je rovna ploše po intravenózním podání ekvivalentní dávky.

Intravenózní podání

Po podání intravenózního bolusu ceftriaxonu v dávce 500 mg a 1 g jsou průměrné vrcholové plazmatické koncentrace ceftriaxonu přibližně 120, resp. 200 mg/l. Po podání intravenózního bolusu ceftriaxonu v dávce 500 mg, 1 g a 2 g jsou plazmatické koncentrace ceftriaxonu přibližně 80, 150, resp. 250 mg/l.

Distribuce

Distribuční objem ceftriaxonu je 7-12 l. Koncentrace významně převyšující minimální inhibiční koncentrace pro většinu relevantních patogenů jsou zjistitelné v plicích, srdci, žlučových cestách/játrech, tonzile, sliznici středního ucha a nosní sliznici, kosti a v cerebrospinnální, pleurální, prostatické a synoviální tekutině. Po opakovaném podání je pozorovatelný 8-15% nárůst průměrné vrcholové plazmatické koncentrace (C_{max}); ve většině případů je dosaženo ustáleného stavu za 48-72 hodin v závislosti na způsobu podání.

Průnik do speciálních tkání

Ceftriaxon penetruje do mozkových plen. Penetrace je nejvyšší u mozkových plen postižených zánětem. Uvádí se, že průměrné vrcholové koncentrace ceftriaxonu v mozkomíšním moku u pacientů s bakteriální meningitidou představují až 25 % plazmatických hladin v porovnání s 2% plazmatickými hladinami u pacientů s mozkovými plenami nepostiženými zánětem. Vrcholových koncentrací ceftriaxonu v mozkomíšním moku je dosaženo přibližně za 4-6 hodin po intravenózní injekci. Ceftriaxon prostupuje placentární bariérou a v nízkých koncentracích se vylučuje do lidského mateřského mléka (viz bod 4.6).

Vazba na proteiny

Ceftriaxon se reverzibilně váže na albumin. Vazba na plazmatické proteiny při plazmatických koncentracích pod 100 mg/l je přibližně 95 %. Vazba je saturovatelná a vázaný podíl se snižuje se stoupající koncentrací (až na 85 % při plazmatické koncentraci 300 mg/ml).

Biotransformace

Ceftriaxon není systémově metabolizován, je však přeměňován na neaktivní metabolity střevní flórou.

Eliminace

Plazmatická clearance celkového ceftriaxonu (vázaného i nevázaného) je 10-22 ml/min. Renální clearance je 5-12 ml/min. 50-60 % ceftriaxonu se vyloučí v nezměněné formě močí, primárně glomerulární filtrací, zatímco 40-50 % se vylučuje v nezměněné formě do žluče. Poločas eliminace celkového ceftriaxonu u dospělých je přibližně 8 hodin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientů s ledvinnou nebo jaterní dysfunkcí se farmakokinetika ceftriaxonu při mírném prodloužení poločasu (méně než dvojnásobném) mění pouze minimálně, a to i u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Relativně malé prodloužení poločasu při poruše funkce ledvin se vysvětluje kompenzačním zvýšením extrarenální clearance v důsledku snížení vazby na proteiny a odpovídajícího nárůstu extrarenální clearance celkového ceftriaxonu.

U pacientů s poruchou funkce jater není poločas eliminace ceftriaxonu prodloužen v důsledku kompenzačního nárůstu renální clearance. To je rovněž způsobeno zvýšením plazmatické frakce volného ceftriaxonu, které přispívá k pozorovanému paradoxnímu zvýšení celkové clearance léku při zvýšení distribučního objemu souběžně s celkovou clearance.

Starší pacienti

Starší pacienti ve věku nad 75 let mají obvykle průměrný eliminační poločas dvakrát až třikrát delší než mladí dospělí.

Pediatrická populace

Poločas ceftriaxonu je u novorozenců prodloužen. Od narození do věku 14 dní mohou hladiny volného ceftriaxonu dále zvyšovat faktory jako je snížená glomerulární filtrace a pozměněná vazba na proteiny. V dětství je poločas kratší než u novorozenců nebo dospělých.

U novorozenců, kojenců a dětí jsou plazmatická clearance a distribuční objem celkového ceftriaxonu vyšší než u dospělých.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ceftriaxonu je nelineární a všechny základní farmakokinetické parametry, s výjimkou poločasu eliminace, jsou závislé na dávce, pokud jsou založeny na celkových koncentracích léčivého přípravku, a zvyšují se s dávkou méně než proporcionálně. Nelinearita je způsobena nasycením vazby na plazmatické bílkoviny, a je proto pozorována u celkového plazmatického ceftriaxonu, ale ne u volného (nevázaného) ceftriaxonu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Stejně jako je tomu u jiných beta-laktamů, farmakokineticko-farmakodynamickým indexem vykazujícím nejlepší korelaci s účinností *in vivo* je procento dávkovacího intervalu, ve kterém koncentrace nevázané látky zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) ceftriaxonu pro jednotlivé cílové druhy (tj. %T > MIC).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech prokázaly, že vysoké dávky vápenaté soli ceftriaxonu vedly u psů a opic ke vzniku konkrementů a precipitátů ve žlučníku; bylo však prokázáno, že jsou reverzibilní. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu ani genotoxicitu. Studie hodnotící karcinogenitu ceftriaxonu nebyly provedeny.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že ceftriaxon má potenciál být toxický pro životní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Podle údajů z literatury ceftriaxon není kompatibilní s amsakrinem, vankomycinem, flukonazolem, a aminoglykosidy.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Zejména roztoky pro ředění obsahující vápník (např. Ringerův roztok nebo Hartmannův roztok) nesmí být používány k rekonstituci obsahu injekčních lahviček s ceftriaxonem ani k dalšímu ředění rekonstituovaného roztoku pro intravenózní podání, protože se může vytvořit precipitát. Ceftriaxon nesmí být mísen ani podáván současně s roztoky obsahujícími vápník včetně celkové parenterální výživy (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

Pokud léčba spočívá v kombinaci jiného antibiotika a ceftriaxonu, nesmí být podávány stejnou injekční stříkačkou nebo ve stejném infuzním roztoku.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci roztokem lidokain-hydrochloridu o koncentraci 10 mg/ml (1%) pro intramuskulární injekci

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po rekonstituci pro intravenózní injekci

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

Po rekonstituci pro intravenózní infuzi

Rekonstituovaný roztok musí být naředěn okamžitě po rekonstituci.

Po naředění pro intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ceftriaxone Kalceks 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Prášek v bezbarvé skleněné injekční lahvičce uzavřené šedou brombutylovou pryžovou zátkou krytou hliníkovým uzávěrem a tmavě modrým plastovým odtrhovacím víčkem.

Ceftriaxone Kalceks 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Prášek v bezbarvé skleněné injekční lahvičce uzavřené šedou brombutylovou pryžovou zátkou krytou hliníkovým uzávěrem a oranžovým plastovým odtrhovacím víčkem.

Injekční lahvičky jsou umístěny v krabičce.

Velikost balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Podmínky uchovávání rekonstituovaných a naředěných roztoků viz bod 6.3.

Byla prokázána kompatibilita s následujícími roztoky:

- voda pro injekci;
- roztok lidokain-hydrochloridu o koncentraci 10 mg/ml (1%) (pouze pro intramuskulární injekci);
- roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%);
- roztok glukózy o koncentraci 100 mg/ml (10%);
- roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) a glukózy o koncentraci 25 mg/ml (2,5%).

Intramuskulární injekce

Pro intramuskulární injekci se 1 g ceftriaxonu rozpustí v 3,5 ml 1% roztoku lidokain-hydrochloridu, nebo se 2 g ceftriaxonu rozpustí v 7 ml 1% roztoku lidokain-hydrochloridu.

Roztok musí být podán hlubokou intramuskulární injekcí. Dávky vyšší než 1 g se musí rozdělit a aplikovat do více než jednoho místa (viz bod 4.2).

Ceftriaxone Kalceks nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky v jedné injekční stříkačce, kromě 1% roztoku lidokain-hydrochloridu (pouze pro intramuskulární injekci).

Protože použitým rozpouštědlem je lidokain, výsledný roztok nesmí být podáván intravenózně.

Intravenózní injekce

Pro intravenózní injekci se 1 g ceftriaxonu rozpustí v 10 ml vody pro injekci. Injekce se podává přímo do žíly nebo intravenózní infuzní linkou po dobu 5 minut.

Koncentrace ceftriaxonu ve výsledném roztoku pro intravenózní injekci je 93 mg/ml.

Intravenózní infuze

Pro intravenózní infuzi se 1 g nebo 2 g ceftriaxonu rozpustí a v případě potřeby dále naředí v jednom z kompatibilních roztoků bez obsahu vápníku uvedených výše (kromě roztoku lidokain-hydrochloridu, protože roztoky lidokainu nikdy nesmí být podávány intravenózně).

Koncentrace ceftriaxonu ve výsledném roztoku pro intravenózní infuzi je 48 mg/ml.

Ceftriaxone Kalceks prášek	Objem rozpouštědla	Koncentrace ceftriaxonu ve výsledném roztoku
----------------------------	--------------------	--

1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

* Nejprve se prášek rekonstituuje ve 20 ml kompatibilního rozpouštědla. Rekonstituovaný roztok se dále ve vhodném aplikačním zařízení (např. infuzní pumpa, infuzní vak) ředí 20 ml kompatibilního rozpouštědla na koncentraci 48 mg/ml.

Po každém podání se doporučuje propláchnout intravenózní infuzní linku roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Infuze má být podávána po dobu nejméně 30 minut.

U novorozenců mají být intravenózní dávky podávány po dobu 60 minut, aby se minimalizovalo riziko bilirubinové encefalopatie (další informace viz bod 4.2).

Barva roztoku po rekonstituci/ředění je mírně nažloutlá až hnědožlutá v závislosti na době uchovávání, koncentraci a použitém rozpouštědle, ale to nemá vliv na účinnost léčivého přípravku.

Rekonstituované/naředěné roztoky musí být před použitím vizuálně zkontrolovány. Používejte pouze čiré roztoky bez viditelných částic. Rekonstituovaný přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ceftriaxone Kalceks 1 g: 15/374/21-C

Ceftriaxone Kalceks 2 g: 15/375/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 4. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 5. 2024