

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftriaxone Noridem 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ceftriaxonu ve formě 1,193 g disodné soli ceftriaxonu.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek Ceftriaxone Noridem 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;
- k předoperační profylaxi infekcí v místě chirurgického výkonu;
- k léčbě pacientů s febrilní neutropenií, jejíž příčinou je pravděpodobně bakteriální infekce;
- k léčbě pacientů s bakteriemií, která vznikla v souvislosti s kteroukoli z výše uvedených infekcí nebo je podezření, že s ní souvisí.

Přípravek Ceftriaxone Noridem má být podáván současně s jinými antibakteriálními přípravky, kdykoli možný okruh bakterií způsobujících infekcí nespadá do spektra jeho účinku (viz bod 4.4).

Je nutno vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Dospělí a dospívající starší 12 let (≥ 50 kg)

Dávkování ceftriaxonu*	Frekvence podání**	Indikace
1–2 g	Jednou denně	Komunitní pneumonie
		Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci
		Intraabdominální infekce
		Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
2 g	Jednou denně	Nozokominální 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

* U zdokumentované bakteriémie je nutno zvážit podávání dávek při horní hranici doporučeného rozmezí dávkování.

** V případě podávání dávek vyšších než 2 g denně lze zvážit podávání dvakrát denně (po 12 hodinách).

Indikace u dospělých a dospívajících starších 12 let (≥ 50 kg), kteří vyžadují specifické dávkovací schémata:

Akutní otitis media

Lze podat jednorázovou intramuskulární dávku přípravku Ceftriaxone Noridem 1–2 g. Omezené údaje naznačují, že v případech, kdy je pacient těžce nemocný nebo předchozí léčba selhala, může být přípravek Ceftriaxone Noridem účinný, pokud se podává v intramuskulární dávce 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

Obecně 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. Je nutno vzít v úvahu národní nebo místní doporučení.

Diseminovaná lymeská borrelióza (časná [stadium II] a pozdní [stadium III])

2 g jednou denně po dobu 14–21 dnů. Doporučená délka léčby se liší a je nutno vzít v úvahu národní nebo místní doporučení.

Pediatrická populace

Novorozenci, kojenci a děti ve věku 15 dní až 12 let (< 50 kg)

U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo více se podává obvyklá dávka pro dospělé.

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

* U zdokumentované bakteriémie je nutno zvážit podávání dávek při horní hranici doporučeného rozmezí dávkování.

** V případě podávání dávek vyšších než 2 g denně lze zvážit podávání dvakrát denně (po 12 hodinách).

Indikace u novorozenců, kojenců a dětí ve věku od 15 dní do 12 let (< 50 kg), které vyžadují specifické dávkovací schéma:

Akutní otitis media

V úvodu léčby akutního zánětu středního ucha lze podat jednorázovou intramuskulární dávku přípravku Ceftriaxone Noridem 50 mg/kg. Omezené údaje naznačují, že v případech, kdy je dítě těžce nemocné nebo počáteční léčba selhala, může být přípravek Ceftriaxone Noridem účinný, je-li podáván jako intramuskulární dávka 50 mg/kg denně po dobu 3 dní.

Předoperační profylaxe infekcí v místě chirurgického výkonu

50–80 mg/kg jako jednorázová předoperační dávka.

Syfilis

Obecně doporučené dávky jsou 75–100 mg/kg (max. 4 g) jednou denně po dobu 10–14 dní. Doporučené dávkování u syfilidy, včetně neurosyfilidy, je založeno na omezených údajích. Je třeba vzít v úvahu národní nebo místní doporučení.

Diseminovaná lymeská borrelióza (časná [stadium II] a pozdní [stadium III])

50–80 mg/kg jednou denně po dobu 14–21 dnů. Doporučená délka léčby se liší a je nutno vzít v úvahu národní nebo místní pokyny.

Novorozenci 0–14 dní

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

Dávkování ceftriaxonu*	Frekvence podání	Indikace
20–50 mg/kg	Jednou denně	Intraabdominální infekce
		Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
		Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
		Komunitní pneumonie
		Nozokominální 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

* U zdokumentované bakteriémie je nutno zvážit podávání dávek při horní hranici doporučeného rozmezí dávkování.
Maximální denní dávka 50 mg/kg nemá být překročena.

Indikace u novorozenců ve věku 0–14 dnů, které vyžadují specifické dávkovací schéma:

Akutní otitis media

Jako iniciální léčbu akutního zánětu středního ucha lze podat jednorázovou intramuskulární dávku přípravku Ceftriaxone Noridem 50 mg/kg.

Předoperační profylaxe infekcí v místě chirurgického výkonu

20–50 mg/kg v jednorázové předoperační dávce.

Syfilis

Obecně doporučená dávka je 50 mg/kg jednou denně po dobu 10–14 dní. Doporučené dávky u syfilidy, včetně neurosyfilidy, jsou založeny na velmi omezených údajích. Je nutno vzít v úvahu národní nebo místní doporučení.

Délka léčby

Doba trvání léčby se liší podle průběhu onemocnění. Stejně jako u antibiotické léčby obecně má podávání ceftriaxonu pokračovat 48–72 hodin poté, co je pacient afebrilní nebo poté, co byla dosažena eradikace bakterií.

Starší pacienti

Dávkování doporučené pro dospělé není třeba u starších osob upravovat za předpokladu, že funkce ledvin a jater jsou uspokojivé.

Pacienti s poruchou funkce jater

Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater za předpokladu, že není narušena funkce ledvin.

Nejsou k dispozici žádné údaje ze studií u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba snižovat dávku ceftriaxonu za předpokladu, že není narušena funkce jater. Pouze v případech preterminálního selhání ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) dávka ceftriaxonu nemá překročit 2 g denně.

U pacientů podstupujících dialýzu není po dialýze nutné žádné další doplňkové dávkování. 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

Intramuskulární podání

Přípravek Ceftriaxone Noridem lze podávat hlubokou intramuskulární injekcí.

Intramuskulární injekce mají být podány hluboko do relativně velkého svalu a na jedno místo nemá být podáno více než 1 g.

Vzhledem k tomu, že použitým rozpouštědlem je lidokain, nesmí být výsledný roztok nikdy podáván intravenózně (viz bod 4.3). Před injekcí je nutno zkontrolovat, zda nedošlo k náhodné intravenózní injekci, a to odsátím injekční stříkačky.

Intravenózní podání

Přípravek Ceftriaxone Noridem lze podávat intravenózní infuzí po dobu nejméně 30 minut (preferovaný způsob podání) nebo pomalou intravenózní injekcí po dobu 5 minut.

Intravenózní intermitentní injekce má být podávána po dobu 5 minut nejlépe do větších žil.

Intravenózní dávky 50 mg/kg nebo vyšší u kojenců a dětí do 12 let mají být podávány infuzí.

U novorozenců intravenózní dávky mají být podávány po dobu 60 minut, aby se snížilo potenciální riziko bilirubinové encefalopatie (viz body 4.3 a 4.4). Intramuskulární podání má být zváženo, pokud není intravenózní podání možné nebo je pro pacienta méně vhodné. U dávek vyšších než 2 g má být použito intravenózní podání.

Ceftriaxon je kontraindikován u novorozenců (≤ 28 dní), pokud vyžadují (nebo se očekává, že budou vyžadovat) léčbu intravenózními roztoky obsahujícími vápník, včetně kontinuálních infuzí obsahujících vápník, jako je parenterální výživa, a to z důvodu rizika precipitace vápenaté soli ceftriaxonu (viz bod 4.3).

Roztoky pro ředění obsahující vápník (např. Ringerův či Hartmannův roztok) nemají 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 má být ceftriaxon podán 30–90 minut před chirurgickým výkonem.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ceftriaxon, na jakýkoli jiný cefalosporin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Anamnéza závažné hypersenzitivity (např. anafylaktické reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamového antibiotika (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy).

Ceftriaxon je kontraindikován u:

Předčasně narozených novorozenců až do postmenstruačního věku 41 týdnů (gestační věk + chronologický věk)*.

Donošení novorozenci (do věku 28 dnů):

- s hyperbilirubinemií, žloutenkou nebo s hypalbuminemií nebo acidózou, protože u těchto stavů je pravděpodobné narušení vazby bilirubinu*.
- jestliže potřebují (nebo se očekává, 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 na sérovém albuminu, což u těchto pacientů vede k možnému riziku bilirubinové encefalopatie.

Před intramuskulárním podáním ceftriaxonu musí být vyloučeny kontraindikace lidokainu, pokud je jako rozpouštědlo použit roztok lidokainu (viz bod 4.4). Viz informace v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain, zejména kontraindikace.

Roztoky ceftriaxonu obsahující lidokain nesmí být 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 zahájena odpovídající neodkladná opatření. Před zahájením léčby je nutno zjistit, zda se u pacienta v minulosti nevyskytly závažné hypersenzitivní reakce na ceftriaxon, na jiné cefalosporiny nebo na 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 reakce (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 však není známa (viz bod 4.8).

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 než novorozenců léčených ceftriaxonem a roztoky obsahujícími vápník nebo jakýmkoli jinými přípravky obsahujícími vápník. Studie *in vitro* prokázaly, že v porovnání s jinými věkovými skupinami je u novorozenců riziko precipitace vápenaté soli ceftriaxonu zvýšeno.

U pacientů jakéhokoli věku se ceftriaxon nesmí mísit nebo podávat současně s jakýmkoli intravenózními roztoky obsahujícími vápník, a to ani separátními infuzními linkami nebo do jiných míst infuze. U pacientů starších 28 dní však mohou být ceftriaxon a roztoky obsahující

vápník podávány postupně jeden po druhém, jsou-li použity infuzní linky na různých místech nebo pokud jsou infuzní linky mezi infuzemi vyměněny nebo důkladně propláchnuty fyziologickým roztokem, aby se zabránilo precipitaci. U pacientů, kteří potřebují kontinuální infuzi roztoků totální parenterální výživy (TPN) obsahujících vápník, mohou zdravotníci zvážit použití alternativních antibakteriálních přípravků, u kterých není podobné riziko precipitace. Je-li použití ceftriaxonu u pacientů vyžadujících kontinuální výživu považováno za nezbytné, lze roztoky TPN a ceftriaxon podávat současně, avšak prostřednictvím odlišných infuzních linek na různých místech. Alternativně lze na dobu infuze ceftriaxonu zastavit infuzi roztoku TPN a infuzní linky mezi podáváním jednotlivých roztoků propláchnout (viz body 4.3, 4.8, 5.2 a 6.2).

Pediatrická populace

Byly stanoveny bezpečnost a účinnost ceftriaxonu u novorozenců, kojenců a dětí pro dávky popsané v bodě Dávkování a způsob podání (viz bod 4.2). Studie prokázaly, že ceftriaxon, stejně jako některé jiné cefalosporiny, může vytěšňovat bilirubin z vazebných míst na sérovém albuminu.

Přípravek Ceftriaxone Noridem je kontraindikován u předčasně narozených novorozenců a novorozenců narozených v termínu s rizikem vzniku bilirubinové encefalopatie (viz bod 4.3).

Imunitně zprostředkovaná hemolytická anémie

U pacientů léčených antibakteriálními léky ze třídy cefalosporinů včetně přípravku ceftriaxonu byla pozorována imunitně zprostředkovaná hemolytická anémie (viz bod 4.8). Při léčbě ceftriaxonem byly hlášeny závažné případy hemolytické anémie, včetně fatálních příhod, a to jak u dospělých, tak u dospívajících a dětí.

Jestliže u pacienta během léčby ceftriaxonem dojde k rozvoji anémie, je třeba zvážit diagnózu anémie spojené s podáváním cefalosporinů a podávání ceftriaxonu ukončit, dokud nebude stanovena etiologie.

Dlouhodobá léčba

Během dlouhodobé léčby má být v pravidelných intervalech prováděno vyšetření kompletního krevního obrazu.

Kolitida/přerůstání necitlivých mikroorganismů

Kolitida spojená s antibakteriálními látkami a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních látek, včetně ceftriaxonu, a mohou mít různou závažnost od mírné až po život ohrožující. Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během podávání ceftriaxonu nebo po něm vyskytne průjem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit ukončení léčby ceftriaxonem a podání specifické léčby infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Antiperstaltika nesmí být podávána. Stejně jako u jiných antibakteriálních přípravků může dojít k superinfekci necitlivými mikroorganismy.

Těžká porucha funkce ledvin i jater

Při těžké poruše 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 přípravek Ceftriaxone Noridem může způsobovat falešně pozitivní výsledky testů. Přípravek Ceftriaxone Noridem 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 přípravkem Ceftriaxone Noridem má být prováděno enzymaticky (viz bod 4.8).

Přítomnost ceftriaxonu může falešně snížit naměřené hladiny 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 testování.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 82,86 mg sodíku v 1 g v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 4,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Antibakteriální spektrum

Ceftriaxon má omezené spektrum antibakteriální aktivity a jeho podávání v monoterapii nemusí být vhodné k léčbě některých typů infekcí, pokud již nebyl potvrzen patogen (viz bod 4.2). U polymikrobiálních infekcí, kde mezi suspektní patogeny patří organismy rezistentní na ceftriaxon, je nutno zvážit podání dalšího antibiotika.

Použití lidokainu

V případě, že je jako rozpouštědlo použit roztok lidokainu, musí být roztoky ceftriaxonu použity pouze pro intramuskulární injekci. Před použitím je třeba zvážit kontraindikace lidokainu, varování a další relevantní informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain (viz bod 4.3). Roztok lidokainu se nikdy nesmí podávat intravenózně.

Cholelitiáza

Jestliže jsou na sonogramech pozorovány stíny, je třeba zvážit možnost výskytu precipitátů ceftriaxonu s kalciumem. Stíny zjištěné na sonogramech žlučníku byly mylně považovány za žlučové kameny a byly pozorovány častěji při dávkách ceftriaxonu 1 g denně a vyšších. Opatrnosti je nutno dbát zejména u pediatrické populace. Tyto precipitáty vymizí po ukončení léčby ceftriaxonem. Vzácně byl 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 souvisí s biliární obstrukcí (viz bod 4.8). U většiny pacientů byly přítomny rizikové faktory pro vznik cholestázy a žlučového bláta, např. předcházející rozsáhlá léčba, závažné onemocnění a totální parenterální výživa. Nelze vyloučit, že podávání přípravku Ceftriaxone Noridem může být spouštěčem nebo kofaktorem precipitace žluči.

Urolitiáza

Byly hlášeny případy urolitiázy, která je reverzibilní po ukončení podávání ceftriaxonu (viz bod 4.8). V symptomatických případech má být provedena sonografie. Použití u pacientů s anamnézou urolitiázy nebo s hyperkalciurií má zvážit lékař na základě konkrétního vyhodnocení rizika a přínosu.

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. Léčba antibiotiky nemá být přerušena, pokud k takové reakci dojde.

Encefalopatie

Při použití 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. Při podezření na encefalopatii spojenou s ceftriaxonem (např. snížená úroveň vědomí, změněný duševní stav, myoklonus, křeče) je třeba zvážit ukončení léčby ceftriaxonem.

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 přípravkem Ceftriaxone Noridem ani k dalšímu ředění rekonstituovaného roztoku pro intravenózní podání, protože může dojít ke vzniku precipitátů. K precipitaci vápenaté soli ceftriaxonu může dojít také při smísení ceftriaxonu s roztoky obsahujícími vápník ve stejné lince pro intravenózní podání. Ceftriaxon se nesmí podávat současně s intravenózními roztoky obsahujícími vápník, včetně kontinuálních infuzí obsahujících vápník, jako je parenterální výživa podávaná přes Y spojku. U jiných pacientů než u novorozenců však mohou být ceftriaxon a roztoky obsahující vápník podávány postupně po sobě, pokud jsou infuzní linky mezi infuzemi důkladně propláchnuty kompatibilní tekutinou. Studie *in vitro* s použitím plazmy dospělých a 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).

Souběžné podávání s perorálními antikoagulancii může zvýšit antagonistický účinek proti vitamínu K a riziko krvácení. Doporučuje se často monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a podle toho upravit dávkování antagonistů vitamínu K, a to jak během léčby ceftriaxonem, tak po jejím ukončení (viz bod 4.8).

Existují rozporné důkazy o možném zvýšení renální toxicity aminoglykosidů při jejich použití s cefalosporiny. V takových případech je třeba důsledně dodržovat doporučené monitorování hladin aminoglykosidů (a renálních funkcí) v klinické praxi.

V *in vitro* studii byly pozorovány antagonistické účinky kombinace chloramfenikolu a ceftriaxonu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

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

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

Ceftriaxon, stejně jako jiná antibiotika, může vést k falešně pozitivním výsledkům testů na galaktosemii.

Stejně tak neenzymatické metody stanovení glukózy v moči mohou vést k falešně pozitivním výsledkům. Z tohoto důvodu se má stanovení hladiny glukózy v moči během léčby ceftriaxonem provádět enzymaticky.

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

Současné podávání probenecidu nesnižuje eliminaci ceftriaxonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ceftriaxon prostupuje placentární bariérou. Údajů o podávání ceftriaxonu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na embryonální/fetální, perinatální a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Ceftriaxon má být podáván během těhotenství a zejména v prvním trimestru těhotenství pouze v případě, že přínos převažuje nad rizikem.

Kojení

Ceftriaxon se v nízkých koncentracích vylučuje do lidského mateřského mléka, ale při terapeutických dávkách ceftriaxonu se nepředpokládá žádný vliv na kojené děti. Nelze však vyloučit riziko průjmu a mykotické slizniční infekce. Je nutno vzít v úvahu možnost senzibilizace. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit/zastavit 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 nebo ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během léčby ceftriaxonem se mohou objevit nežádoucí účinky (např. závratě), které mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacienti mají být opatrní při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

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 získány z klinických studií.

Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ^a
Infekce a infestace		Genitální mykotická 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 Hypersenzitivita ^b Jarischova-Herxheimerova reakce ^b

Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě	Encefalopatie	Křeče ^b
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Bronchospasmus	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^b Řidká 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 tkáně	Vyrážka	Pruritus	Kopřivka	Stevensův-Johnsonův syndrom ^b Toxická epidermální nekrolýza ^b Erythema multiforme Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza Léková reakce s eozinofílií 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 vpichu Pyrexie	Edém Zimnice	
Vyšetření		Zvýšená koncentrace kreatininu v krvi		Falešně pozitivní Coombsův test ^b Falešně pozitivní test na galaktosemii ^b Falešně pozitivní neenzymatické metody stanovení glukózy ^b

^aNa základě hlášení po uvedení ceftriaxonu na trh. Vzhledem k tomu, že tyto reakce jsou hlášeny dobrovolně a v populaci neznámé velikosti, není možné spolehlivě zhodnotit jejich frekvenci, proto jsou řazeny do kategorie není známo.

^bViz bod 4.4

^cObvykle reverzibilní po ukončení podávání ceftriaxonu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce a infestace

Hlášení o průjmu po použití ceftriaxonu mohou souviset s bakterií *Clostridioides difficile*. Má být zavedena odpovídající léčba tekutinami a elektrolyty (viz bod 4.4).

Precipitace ceftriaxonu s vápenatými solemi

Vzácně byly hlášeny závažné a v některých případech fatální nežádoucí reakce u předčasně narozených a donošených novorozenců (ve věku < 28 dní), kteří byli léčeni intravenózním ceftriaxonem a vápníkem. V plicích a ledvinách byly *post mortem* pozorovány precipitace ceftriaxonu s vápenatými solemi. Vysoké riziko precipitace u novorozenců je důsledkem jejich nízkého krevního objemu a delšího poločasu ceftriaxonu ve srovnání 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 přesahujícími 10 g) a u nichž se vyskytly další rizikové faktory (např. dehydratace nebo upoutání na lůžko). Tento případ může být symptomatický nebo asymptomatický a může vést k obstrukci močovodu a postrenálnímu akutnímu selhání ledvin, ale je obvykle reverzibilní po ukončení podávání ceftriaxonu (viz bod 4.4).

Byla pozorována precipitace vápenaté soli ceftriaxonu ve žlučníku, především u pacientů léčených dávkami vyššími, než je doporučená standardní dávka. U dětí prospektivní studie prokázaly různou incidenci precipitace při intravenózním podání - v některých studiích vyšší než 30 %. Zdá se, že incidencí je nižší při pomalé infuzi (20–30 minut). Tento účinek je obvykle asymptomatický, ale ve vzácných případech byla precipitace doprovázena klinickými příznaky, jako je bolest, nauzea a zvracení. V těchto případech se doporučuje symptomatická léčba. Precipitace je obvykle reverzibilní po přerušení podávání ceftriaxonu (viz bod 4.4).

Reakce v místě vpichu

Intramuskulární injekce nebo intravenózní podání je klinicky bolestivé. Mezi další reakce v místě vpichu patří erytém, extravazace, otok, vyrážka, pruritus, zánět, indurace a hematom. Vzácně byly hlášeny komplikace včetně infekce a abscesu v místě vpichu.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při předávkování se mohou objevit příznaky nauzey, zvracení a průjmu. Koncentrace ceftriaxonu nelze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Neexistuje žádné 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 inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny po navázání na penicilin vázající proteiny (PBP). To vede k přerušení biosyntézy buněčné stěny (peptidoglykanu), která vyústí v lýzu a smrt bakteriální buňky.

Rezistence

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

- hydrolýza beta-laktamázami, včetně beta-laktamáz s rozšířeným spektrem (ESBL), karbapenemáz 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 u gramnegativních organismů;
- bakteriální efluxní pumpy.

Hraniční hodnoty při testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ceftriaxonu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů geograficky a časově lišit a místní informace o rezistenci jsou žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je třeba požádat o radu odborníka, pokud je místní prevalence rezistence taková, že je užitečnost ceftriaxonu alespoň u některých typů infekcí sporná.

Běžně citlivé druhy
<u>Grampozitivní aerobní</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin) [‡]
Stafylokoky koaguláza-negativní (citlivé na meticilin) [‡]
<i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Viridující streptokoky</i>
<u>Gramnegativní aerobní</u>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia spp.</i>

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.
Clostridioides perfringens

Přirozeně rezistentní druhy

Grampozitivní aerobní

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegativní aerobní

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobní

Clostridioides difficile

Ostatní:

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

[‡] Všechny stafylokoky rezistentní k meticilinu jsou rezistentní k ceftriaxonu.

⁺ Výskyt rezistence >50 % alespoň v jedné oblasti.

[%] Kmeny produkující ESBL jsou vždy rezistentní

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Intramuskulární podání

Po intramuskulární injekci jsou průměrné maximální plazmatické koncentrace ceftriaxonu přibližně poloviční oproti hladinám 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 plazmatické koncentrace v čase po intramuskulárním podání je ekvivalentní ploše po intravenózním podání ekvivalentní dávky.

Intravenózní podání

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

Distribuce

Distribuční objem ceftriaxonu je 7–12 l. Koncentrace výrazně převyšující minimální inhibiční koncentrace většiny relevantních patogenů jsou detekovatelné ve tkáních včetně plic, srdce, žlučových cest/jater, tonzil, sliznice středního ucha a nosní sliznice, kostí a v cerebrospinální, pleurální, prostatické a synoviální tekutině. Při opakovaném podání dochází k 8–15% zvýšení průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}); ustáleného stavu je dosaženo ve většině případů během 48–72 hodin v závislosti na způsobu podání.

Průnik do jednotlivých tkání

Ceftriaxon penetruje do mozkových plen. Penetrace je největší, když jsou mozkové pleny postižené zánětem. Uvádí se, že průměrné maximální koncentrace ceftriaxonu v mozkomíšním moku u pacientů s bakteriální meningitidou dosahují až 25 % plazmatických hladin ve srovnání s 2 % plazmatickými hladinami u pacientů s mozkovými plenami nepostíženými zánětem. Vrcholových koncentrací ceftriaxonu v mozkomíšním moku je dosaženo přibližně 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 je přibližně 95% při plazmatických koncentracích pod 100 mg/l. Vazba je satureovatelná a vázaný podíl se snižuje s rostoucí koncentrací (až 85% při plazmatické koncentraci 300 mg/l).

Biotransformace

Ceftriaxon není systémově metabolizován, ale střevní flóra jej přeměňuje na neaktivní metabolity.

Eliminace

Plazmatická clearance celkového ceftriaxonu (vázaného i nevázaného) je 10–22 ml/min. Renální clearance je 5–12 ml/min. Celkem 50–60 % ceftriaxonu se vylučuje v nezměněné

formě moči, především glomerulární filtrací, zatímco 40–50 % se vylučuje v nezměněné formě žlučí. Eliminační poločas 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 jen minimálně mění při mírně prodlouženém poločasu (méně než dvojnásobném), a to i u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Relativně malé prodloužení poločasu při poruše funkce ledvin se vysvětluje kompenzačním zvýšením extrarenální clearance, které je důsledkem snížení vazby na proteiny a odpovídajícího zvýšení extrarenální clearance celkového ceftriaxonu.

U pacientů s poruchou funkce jater není eliminační poločas ceftriaxonu prodloužen v důsledku kompenzačního zvýšení renální clearance. To je také způsobeno zvýšením plazmatické frakce volného ceftriaxonu, které přispívá k pozorovanému paradoxnímu zvýšení celkové clearance léčiva, přičemž zvýšení distribučního objemu je paralelní se zvýšením celkové clearance.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku nad 75 let je průměrný eliminační poločas obvykle dvakrát až třikrát delší než u mladých dospělých.

Pediatrická populace

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

Plazmatická clearance a distribuční objem celkového ceftriaxonu jsou u novorozenců, kojenců a dětí delší než u dospělých.

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Stejně jako u jiných beta-laktamů je farmakokineticko-farmakodynamickým indexem, který vykazuje nejlepší korelaci s účinností *in vivo*, 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 ke vzniku konkrementů a precipitátů ve žlučníku psů a opic, u kterých bylo prokázáno, že jsou reverzibilní. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu a genotoxicitu. Studie hodnotící kancerogenitu ceftriaxonu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

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

Roztoky obsahující ceftriaxon se nemají mísit s jinými látkami nebo přidávat k jiným látkám s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Zejména roztoky obsahující vápník (např. Ringerův roztok, Hartmannův roztok) se nemají používat k rekonstituci injekčních lahviček s ceftriaxonem nebo k dalšímu ředění rekonstituovaného roztoku k intravenóznímu podání, protože může dojít ke vzniku precipitátů. Ceftriaxon se nesmí mísit nebo podávat současně s roztoky obsahujícími vápník včetně úplné parenterální výživy (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

Pokud je zamýšlena léčba kombinací jiného antibiotika s přípravkem Ceftriaxone Noridem, nemá k podání dojít ve stejné injekční stříkačce nebo ve stejném infuzním roztoku.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti naředěného přípravku viz bod 6.6.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Doba použitelnosti naředěného přípravku viz bod 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky ze skla třídy III uzavřené pryžovými (typ I) zátkami a hliníkovými uzávěry s plastovými odtrhovacími víčky obsahující téměř bílý nebo nažloutlý krystalický prášek.

Balení po 1, 10 a 50 injekčních lahvičkách.

Jeden gram přípravku Ceftriaxone Noridem obsahuje přibližně 3,6 mmol sodíku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro další zacházení s ním

Příprava injekčních a infuzních roztoků

Doporučuje se používat čerstvě připravené roztoky. Přípravek Ceftriaxone Noridem zůstává stabilní na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a na dobu 12 hodin při teplotě 23 °C – 27 °C, je-li rozpuštěn ve vodě pro injekci a 1% roztoku lidokain-hydrochloridu. Chraňte před světlem.

Přípravek Ceftriaxone Noridem nemá být mísen ve stejné injekční stříkačce s žádným jiným léčivým přípravkem než 1% roztok lidokain-hydrochloridem (pouze pro intramuskulární injekce).

Intramuskulární injekce: 1 g přípravku Ceftriaxone Noridem má být rozpuštěn v 3,5 ml 1% roztoku lidokain-hydrochloridu. Roztok má být podán hlubokou intramuskulární injekcí. Dávky vyšší než 1 g mají být rozděleny a podány do více než jednoho místa.

Roztoky obsahující lidokain nesmí být podávány intravenózně.

Intravenózní injekce: V 10 ml vody pro injekci má být rozpuštěn 1 g přípravku Ceftriaxonu Noridem. Injekce má být podávána po dobu 5 minut přímo do žíly nebo intravenózní infuzí.

Intravenózní infuze: Ceftriaxon lze přidat do jednoho z následujících roztoků bez obsahu vápníku: 5% roztok glukózy nebo 10% roztok chloridu sodného, roztok chloridu sodného a glukózy (0,45% roztok chloridu sodného a 2,5% roztok glukózy), 6% roztok dextransu v 5% roztoku glukózy, 6–10% infuzní roztok hydroxyethylškrobu. Infuze má být podávána po dobu nejméně 30 minut.

Koncentrace pro intravenózní injekci: 100 mg/ml

Koncentrace pro intravenózní infuzi: 50 mg/ml

(Další informace viz bod 4.2).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Mitsi Building 3, Office 115,
Makariou & Evagorou 1,
1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/296/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 3. 2026