

## **Dodatak III**

### **Sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku**

Napomena:

Ovaj Sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku ishod su arbitražnog postupka na koji se odnosi ova Odluka Komisije EU.

Nadležna tijela država članica mogu naknadno ažurirati informacije o lijeku, gdje je prikladno u suradnji s referentnom državom članicom, sukladno postupcima navedenima u Poglavlju 4 Glave III Direktive 2001/83/EC.

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA,  
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak za otopinu za injekciju  
[Vidjeti Dodatak I - ispunjava država članica]

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

[Ispunjava država članica]

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

2 g prašak za otopinu za infuziju  
Prašak za otopinu za infuziju  
[Ispunjava država članica]

2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju 1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
[Ispunjava država članica]

250 mg, 500 mg, 1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
[Ispunjava država članica]

250 mg prašak za otopinu za injekciju  
Prašak za otopinu za injekciju  
[Ispunjava država članica]

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Rocephin je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece, uključujući novorođenčad rođenu u terminu (od rođenja):

- Bakterijski meningitis
- Izvanbolnički stečena pneumonija
- Bolnički stečena pneumonija
- Akutni otitis media
- Intraabdominalne infekcije
- Komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Infekcije kosti i zglobova
- Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- Gonoreja
- Sifilis
- Bakterijski endokarditis

Rocephin se može koristiti:

- Za liječenje akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti u odraslih
- Za liječenje diseminirane lajmske borelioze (rane (stadij II) i kasne (stadij III)) u odraslih i djece, uključujući novorođenčad stariju od 15 dana
- Za prijeoperacijsku profilaksu infekcija na mjestu kirurškog zahvata
- Liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
- Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Rocephin treba primjenjivati zajedno s drugim antibioticima uvijek kada se mogući raspon bakterijskih uzročnika ne poklapa sa spektrom djelovanja lijeka Rocephin (vidjeti dio 4.4).

Treba uzeti u obzir službene preporuke o primjerenj uporabi antibiotika.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Doza ovisi o težini, mjestu i vrsti infekcije te osjetljivosti uzročnika, kao i o dobi te jetrenoj i bubrežnoj funkciji bolesnika.

Doze preporučene u sljedećim tablicama su doze koje se općenito preporučuju u navedenim indikacijama. U izuzetno teškim slučajevima treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

#### *Odrasli i djeca starija od 12 godina ( $\geq 50$ kg)*

Doza ceftriaksona*	Učestalost primjene**	Indikacije
1-2 g	jedanput na dan	izvanbolnički stečena pneumonija
		akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti
		intraabdominalne infekcije
		komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
2 g	jedanput na dan	bolnički stečena pneumonija
		komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kosti i zglobova
2-4 g	jedanput na dan	liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
		bakterijski endokarditis
		bakterijski meningitis

\* U slučaju dokumentirane bakterijemije treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

\*\* Ako se primjenjuju doze veće od 2 g na dan, može se razmotriti primjena lijeka dvaput dnevno (svakih 12 sati).

Indikacije za odrasle i djecu stariju od 12 godina ( $\geq 50$  kg) kod kojih su potrebni posebni režimi doziranja:

#### Akutni otitis media

Može se dati jedna intramuskularna doza lijeka Rocephin od 1-2 g. Malobrojni podaci ukazuju na to da u bolesnika s teškim oblikom bolesti ili u onih u kojih prethodno liječenje nije bilo uspješno, može biti djelotvorna primjena lijeka Rocephin u intramuskularnoj dozi od 1-2 g na dan tijekom 3 dana.

Prijeoperacijska profilaksa infekcija na mjestu kirurškog zahvata  
Jednokratna doza od 2 g prije kirurškog zahvata.

Gonoreja

Jednokratna doza od 500 mg intramuskularno.

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 500 mg do 1 g jedanput na dan, koje se u slučaju neurosifilisa povećavaju na 2 g jedanput na dan, u trajanju od 10-14 dana. Preporuke za doziranje u liječenju sifilisa, uključujući neurosifilis, temelje se na malobrojnim podacima. U obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Diseminirana lajmska boreliozna (rana [stadij II] i kasna [stadij III])

2 g jedanput na dan tijekom 14-21 dana. Preporučeno trajanje liječenja je različito pa u obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

### Pedijatrijska populacija

Novorođenčad, dojenčad i djeca u dobi od 15 dana do 12 godina (< 50 kg)

U djece tjelesne težine 50 kg ili više treba primjenjivati uobičajene doze za odrasle.

Doza ceftriaksona*	Učestalost primjene**	Indikacije
50-80 mg/kg	jedanput na dan	intraabdominalne infekcije
		komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
		izvanbolnički stečena pneumonija
		bolnički stečena pneumonija
50-100 mg/kg (maks. 4 g)	jedanput na dan	komplikirane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kosti i zglobova
		liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
80-100 mg/kg (maks. 4 g)	jedanput na dan	bakterijski meningitis
100 mg/kg (maks. 4 g)	jedanput na dan	bakterijski endokarditis

\* U slučaju dokumentirane bakterijemije treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

\*\* Ako se primjenjuju doze veće od 2 g na dan, može se razmotriti primjena lijeka dvaput dnevno (svakih 12 sati).

Indikacije za novorođenčad, dojenčad i djecu u dobi od 15 dana do 12 godina (< 50 kg) kod kojih su potrebni posebni režimi doziranja:

Akutni otitis media

Za početno liječenje akutnog otitisa media može se primijeniti jedna intramuskularna doza lijeka Rocephin od 50 mg/kg. Malobrojni podaci pokazuju da u djece s teškim oblikom bolesti ili u djece u kojih početno liječenje nije bilo uspješno, može biti djelotvorna primjena lijeka Rocephin u intramuskularnoj dozi od 50 mg/kg na dan tijekom 3 dana.

Prijeoperacijska profilaksa infekcija na mjestu kirurškog zahvata

Jednokratna doza od 50-80 mg/kg prije kirurškog zahvata.

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 75-100 mg/kg (maks. 4 g) jedanput na dan tijekom 10-14 dana. Preporuke za doziranje u liječenju sifilisa, uključujući neurosifilis, temelje se na veoma malobrojnim podacima. U obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Diseminirana lajmska borelijoza (rana [stadij II] i kasna [stadij III])  
50–80 mg jedanput na dan tijekom 14-21 dana. Preporučeno trajanje liječenja je različito pa u obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

*Novorođenčad u dobi od 0-14 dana*

Rocephin je kontraindiciran u nedonoščadi čija je postmenstrualna dob ispod 41 tjedna (gestacijska dob + kronološka dob).

Doza ceftriaksona*	Učestalost liječenja	Indikacije
20-50 mg/kg	jedanput na dan	intraabdominalne infekcije
		komplikirane infekcije kože i mekih tkiva
		komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
		izvanbolnički stečena pneumonija
		bolnički stečena pneumonija
		infekcije kosti i zglobova
50 mg/kg	jedanput na dan	liječenje bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
		bakterijski meningitis
		bakterijski endokarditis

\* U slučaju dokumentirane bakterijemije treba razmotriti primjenu doza u gornjem dijelu preporučenog raspona.

Ne smije se premašiti maksimalna dnevna doza od 50 mg/kg.

Indikacije za novorođenčad u dobi od 0-14 dana u koje su potrebni posebni režimi doziranja:

**Akutni otitis media**

Za početno liječenje akutnog otitisa media može se primijeniti jedna intramuskularna doza lijeka Rocephin od 50 mg/kg.

**Prijeoperacijska profilaksa infekcija na mjestu kirurškog zahvata**

Jednokratna doza od 20-50 mg/kg prije kirurškog zahvata.

**Sifilis**

Obično se preporučuje doza od 50 mg/kg jedanput na dan tijekom 10-14 dana. Preporuke za doziranje u liječenju sifilisa, uključujući neurosifilis, temelje se na veoma malobrojnim podacima. U obzir treba uzeti nacionalne ili lokalne smjernice.

Trajanje terapije

Trajanje terapije varira ovisno o tijeku bolesti. Kao i kod drugih antibiotika, primjenu ceftriaksona treba nastaviti još 48-72 sata nakon što bolesnik postane afebrilan ili se utvrdi postizanje eradikacije bakterija.

Starije osobe

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati preporučene doze za odrasle ako su im bubrežna i jetrena funkcija zadovoljavajuće.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagodbom doze u slučaju blagog ili umjerenog oštećenja jetrene funkcije ako bubrežna funkcija nije oštećena.

Nema podataka iz ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

### Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebno prilagođavati dozu ceftriaksona ako jetrena funkcija nije oštećena. Samo u slučajevima preterminalnog zatajenja bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) doza ceftriaksona ne smije biti veća od 2 g na dan.

U bolesnika na dijalizi nije potrebna primjena dodatnih doza nakon dijalize. Ceftriakson se ne uklanja peritonejskom dijalizom niti hemodijalizom. Preporučuje se pomno klinički nadzirati sigurnost primjene i djelotvornost lijeka.

### Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene i bubrežne funkcije

U bolesnika koji imaju i tešku bubrežnu i tešku jetrenu insuficijenciju preporučuje se pomno klinički nadzirati sigurnost primjene i djelotvornost lijeka.

### Način primjene

Rocephin se može primijeniti intravenskom infuzijom tijekom najmanje 30 minuta (preporučeni put primjene) ili sporom intravenskom injekcijom tijekom 5 minuta, ili dubokom intramuskularnom injekcijom. Intravensku intermitentnu injekciju treba primjenjivati tijekom 5 minuta, po mogućnosti u veće vene. Intravenske doze od 50 mg/kg ili više u dojenčadi i djece u dobi do 12 godina treba primjenjivati infuzijom. U novorođenčadi, intravenske doze treba primjenjivati tijekom 60 minuta kako bi se smanjio mogući rizik od bilirubinske encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Intramuskularne injekcije treba injicirati duboko u relativno velik mišić, ali na jednom se mjestu ne smije injicirati više od 1 g. Intramuskularnu primjenu treba razmotriti kada lijek nije moguće primijeniti intravenski ili kada je intravenski put primjene manje prikladan za bolesnika. Za doze veće od 2 g mora se koristiti intravenska primjena.

Ako se kao otapalo koristi lidokain, dobivena otopina nikada se ne smije primijeniti intravenski (vidjeti dio 4.3). Treba uzeti u obzir informacije sadržane u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain.

Ceftriakson je kontraindiciran u novorođenčadi ( $\leq 28$  dana) ako im je potrebno (ili se očekuje da će im biti potrebno) liječenje intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcij, poput parenteralne prehrane, zbog rizika od precipitacije ceftriaksona i kalcija (vidjeti dio 4.3).

Razrjeđivači koji sadrže kalcij (npr. Ringerova otopina ili Hartmannova otopina) ne smiju se koristiti za rekonstituciju bočica ceftriaksona niti za daljnje razrjeđivanje rekonstituirane bočice za intravensku primjenu jer može doći do precipitacije. Do precipitacije ceftriaksona i kalcija može doći i kada se ceftriakson miješa s otopinama koje sadrže kalcij u istoj intravenskoj liniji. Stoga se ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij ne smiju miješati niti istodobno primjenjivati (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 6.2).

Za prijeoperacijsku profilaksu infekcija na mjestu kirurškog zahvata ceftriakson treba primijeniti 30-90 minuta prije kirurškog zahvata.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (peniciline, monobaktame i karbapeneme) u anamnezi.



Ceftriakson je kontraindiciran u:

nedonoščadi postmenstrualne dobi do 41 tjedna (gestacijska dob + kronološka dob)\*

terminske novorođenčadi (u dobi do 28 dana):

- s hiperbilirubinemijom, žuticom, ili koji imaju hipoalbuminemiju ili acidozu, jer su to stanja kod kojih postoji vjerojatnost poremećaja u vezanju bilirubina\*
- kojoj je potrebno (ili se očekuje da će im biti potrebno) intravensko liječenje kalcijem ili infuzijama koje sadrže kalcij, zbog rizika od precipitacije ceftriaksona i soli kalcija (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 6.2).

\**In vitro* ispitivanja pokazala su da ceftriakson može izmjestiti bilirubin s mjesta njegova vezivanja za albumin u serumu, što može dovesti do rizika od bilirubinske encefalopatije u tih bolesnika.

Prije intramuskularne injekcije ceftriaksona moraju se isključiti kontraindikacije za primjenu lidokaina kada se kao otapalo koristi otopina lidokaina (vidjeti dio 4.4). Vidjeti informacije sadržane u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain, osobito kontraindikacije.

Otopine ceftriaksona koje sadrže lidokain nikada se ne smiju primijeniti intravenski.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih drugih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti koje su ponekad imale smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). U slučaju teških reakcija preosjetljivosti mora se odmah prekinuti primjena ceftriaksona i uvesti odgovarajuće mjere hitnog liječenja. Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik u anamnezi teške reakcije preosjetljivosti na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih lijekova. Potreban je oprez kada se ceftriakson primjenjuje u bolesnika koji su prethodno imali blage reakcije preosjetljivosti na druge beta-laktamske lijekove.

Prijavljene su teške kožne nuspojave (Stevens-Johnsonov sindrom ili Lyellov sindrom/toksična epidermalna nekroliza); međutim, učestalost tih nuspojava nije poznata (vidjeti dio 4.8).

##### Interakcija s proizvodima koji sadrže kalcij

Opisani su slučajevi smrtonosnih reakcija na precipitate ceftriakson-kalcij u plućima i bubrezima kod nedonoščadi i terminske novorođenčadi mlađe od 1 mjeseca. Barem jedno od njih primilo je ceftriakson i kalcij u različito vrijeme i kroz različite intravenske linije. Među dostupnim znanstvenim podacima nema izvješća o potvrđenim intravaskularnim precipitacijama u bolesnika, osim novorođenčadi, liječenih ceftriaksonom i otopinama koje sadrže kalcij ili bilo kojim drugim proizvodima koji sadrže kalcij. *In vitro* ispitivanja pokazala su da u novorođenčadi postoji povećan rizik od precipitacije ceftriakson-kalcij u usporedbi s drugim dobnim skupinama.

Neovisno o dobi bolesnika, ceftriakson se ne smije miješati niti primjenjivati istodobno s drugim intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, čak niti putem različitih infuzijskih linija ili na različitim mjestima primjene infuzije. Međutim, u bolesnika starijih od 28 dana ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij mogu se primjenjivati jedna nakon druge ako se primjenjuju infuzijskim linijama na različitim mjestima ili ako se infuzijske linije zamijene ili temeljito isperu između dviju infuzija fiziološkom otopinom natrijeva klorida kako bi se izbjegla precipitacija. U bolesnika kojima je potrebna kontinuirana infuzija otopina za potpunu parenteralnu prehranu koje sadrže kalcij, zdravstveni djelatnici mogu razmotriti primjenu drugih antibiotika koji sa sobom ne nose sličan rizik od precipitacije. Ako se primjena ceftriaksona smatra neophodnom u bolesnika kojima je potrebna kontinuirana prehrana, otopine za potpunu parenteralnu prehranu i ceftriakson mogu se primjenjivati istodobno, ali kroz različite infuzijske linije i na različitim mjestima. Druga mogućnost je prekinuti infuziju otopine za potpunu parenteralnu prehranu tijekom infuzije ceftriaksona te isprati infuzijske linije između primjene tih dviju otopina (vidjeti dijelove 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rocephin u novorođenčadi, dojenčadi i djece ustanovljene su za doze opisane u dijelu 'Doziranje i način primjene' (vidjeti dio 4.2). Ispitivanja su pokazala da ceftriakson, kao i neki drugi cefalosporini, može izmjestiti bilirubin s mjesta njegova vezivanja za albumin u serumu.

Rocephin je kontraindiciran u nedonoščadi i novorođenčadi rođene u terminu u koje postoji rizik od razvoja bilirubinske encefalopatije (vidjeti dio 4.3).

### Imunološki posredovana hemolitička anemija

U bolesnika koji su primali antibiotike iz skupine cefalosporina, uključujući Rocephin, primijećena je imunološki posredovana hemolitička anemija (vidjeti dio 4.8). Teški slučajevi hemolitičke anemije, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeni su tijekom liječenja lijekom Rocephin i u odraslih i u djece.

Ako se tijekom liječenja ceftriaksonom u bolesnika razvije anemija, treba razmotriti dijagnozu anemije povezane s primjenom cefalosporina te prekinuti liječenje ceftriaksonom dok se ne utvrdi etiologija.

### Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja treba redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku.

### Kolitis/prekomjeren rast neosjetljivih mikroorganizama

Kolitis povezan s primjenom antibiotika i pseudomembranski kolitis prijavljeni su kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući ceftriakson, a težinom mogu varirati od blagih do opasnih po život. Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene ceftriaksona pojavi proljev (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti prekid liječenja ceftriaksonom i uvođenje specifičnog liječenja protiv *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Kao i kod drugih antibiotika, moguća je pojava superinfekcija neosjetljivim mikroorganizmima.

### Teška bubrežna i jetrena insuficijencija

U slučaju teške bubrežne i jetrene insuficijencije preporučuje se pomno klinički nadzirati sigurnost primjene i djelotvornost lijeka (vidjeti dio 4.2).

### Interferencija sa serološkim testovima

Može doći do interferencije s Coombsovim testovima jer Rocephin može izazvati lažno pozitivan nalaz. Rocephin također može izazvati lažno pozitivan nalaz testa na galaktozemiju (vidjeti dio 4.8). Neenzimske metode određivanja glukoze u mokraći mogu dati lažno pozitivne nalaze. Tijekom liječenja lijekom Rocephin glukozu u mokraći treba određivati enzimskim metodama (vidjeti dio 4.8).

### Natrij

Jedan gram lijeka Rocephin sadrži 3,6 mmol natrija. O tome treba voditi računa u bolesnika na prehrani s ograničenim unosom natrija.

### Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničen spektar antibakterijskog djelovanja pa možda neće biti prikladan kao monoterapija za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ako patogen već nije potvrđen (vidjeti dio 4.2). U slučaju polimikrobnih infekcija, kod kojih suspektni patogeni uključuju mikroorganizme rezistentne na ceftriakson, treba razmotriti primjenu još jednog antibiotika.

## Primjena lidokaina

Ako se kao otapalo koristi otopina lidokaina, otopine ceftriaksona smiju se primijeniti samo intramuskularnom injekcijom. Prije primjene moraju se razmotriti kontraindikacije za primjenu lidokaina, upozorenja i druge relevantne informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain (vidjeti dio 4.3). Otopina lidokaina nikada se ne smije primijeniti intravenski.

## Žučni kamenci

Ako se na ultrazvuku vide zasjenjenja, treba razmotriti mogućnost da se radi o precipitatima ceftriaksonkalcija. Na ultrazvuku žučnog mjehura ponekad se primijete zasjenjenja (koja se ponekad pogrešno očitaju kao žučni kamenci) i to češće kod primjene doza ceftriaksona od 1 g na dan i više. Osobit oprez potreban je u pedijatrijskoj populaciji. Ti precipitati nestaju nakon prekida liječenja ceftriaksonom. Precipitati ceftriaksonkalcija rijetko su bili povezani sa simptomima. U simptomatskim se slučajevima preporučuje konzervativno nekirurško liječenje, a liječnik treba razmotriti i prekid liječenja ceftriaksonom na temelju specifične ocjene omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.8).

## Zastoj žuči

U bolesnika liječenih lijekom Rocephin prijavljeni su slučajevi pankreatitisa, koji bi mogli biti posljedica opstrukcije žučnih vodova (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika imala je faktore rizika za zastoj žuči i nastanka taloga u žučnom mjehuru, npr. prethodno veće liječenje, tešku bolest i potpunu parenteralnu prehranu. Ne može se isključiti mogućnost da je okidač ili kofaktor bilijarna precipitacija povezana s lijekom Rocephin.

## Nefrolitijaza

Prijavljeni su slučajevi nefrolitijaze, koja je reverzibilna po prekidu liječenja ceftriaksonom (vidjeti dio 4.8). U simptomatskim slučajevima treba napraviti ultrazvučnu pretragu. U bolesnika koji u anamnezi imaju nefrolitijazu ili hiperkalcemiju, liječnik mora razmotriti primjenu lijeka na temelju specifične ocjene omjera koristi i rizika.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Otapala koja sadrže kalcij, poput Ringerove otopine ili Hartmannove otopine, ne smiju se koristiti za rekonstituciju Rocephin bočica niti za daljnje razrjeđivanje rekonstituirane bočice za intravensku primjenu jer može doći do stvaranja precipitata. Do precipitacije ceftriakson-kalcij može doći i kada se ceftriakson miješa s otopinama koje sadrže kalcij u istoj intravenskoj liniji. Ceftriakson se ne smije primjenjivati istodobno s intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcij, poput parenteralne prehrane putem Y katetera. Međutim, u bolesnika osim nedonoščadi ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij mogu se primjenjivati jedna nakon druge ako se infuzijske linije između dviju infuzija temeljito isperu odgovarajućom otopinom. Ispitivanja *in vitro* na plazmi odraslih i plazmi novorođenčadi iz krvi pupčane vrpce pokazala su da u novorođenčadi postoji povećan rizik od precipitacije ceftriakson-kalcij (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Istodobna primjena s oralnim antikoagulantima može pojačati antagonistički učinak spram vitamina K i povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se česta kontrola internacionalnog normaliziranog omjera (INR) te odgovarajuća prilagodba doze lijekova antagonista vitamina K tijekom liječenja ceftriaksonom i po njegovu završetku.

Dokazi o mogućem povećanju bubrežne toksičnosti kod primjene aminoglikozida u kombinaciji s cefalosporinima nisu jednoznačni. U takvim slučajevima treba se strogo pridržavati preporučenog praćenja razina aminoglikozida (i bubrežne funkcije) u kliničkoj praksi.

U *in vitro* ispitivanju u kojem se primjenjivala kombinacija kloramfenikola i ceftriaksona primijećeni su antagonistički učinci. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Nisu prijavljene interakcije između ceftriaksona i oralnih lijekova koji sadrže kalcij niti interakcije između intramuskularnog ceftriaksona i lijekova koji sadrže kalcij (ni intravenskih ni oralnih).

U bolesnika liječenih ceftriaksonom Coombsov test može dati lažno pozitivan nalaz.

Kao i drugi antibiotici, ceftriakson može uzrokovati lažno pozitivan nalaz testa na galaktozemiju.

Neenzimske metode određivanja glukoze u mokraći također mogu dati lažno pozitivne nalaze. Zbog toga se tijekom liječenja ceftriaksonom glukoza u mokraći mora određivati enzimskim metodama.

Nakon istodobne primjene velikih doza ceftriaksona i snažnih diuretika (npr. furosemina) nije primijećeno oštećenje bubrežne funkcije.

Istodobna primjena probenecida ne smanjuje eliminaciju ceftriaksona.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ceftriakson prolazi kroz placentarnu barijeru. Podaci o primjeni ceftriaksona u trudnica su malobrojni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na razvoj embrija/ploda, perinatalni razvoj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ceftriakson se u trudnoći, osobito u prvome tromjesečju, smije primjenjivati samo ako koristi liječenja nadmašuju rizike.

##### Dojenje

Male koncentracije ceftriaksona izlučuju se u majčino mlijeko, ali se kod primjene terapijskih doza ceftriaksona ne očekuju nikakvi učinci na dojenčad. Međutim, ne može se isključiti rizik od proljeva i gljivične infekcije sluznica. U obzir treba uzeti i mogućnost senzitivizacije. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje ceftriaksonom.

##### Plodnost

Ispitivanja učinaka lijeka na reprodukciju nisu ukazala ni na kakve štetne učinke na plodnost muškaraca ni žena.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tijekom liječenja ceftriaksonom mogu se javiti nuspojave (npr. omaglica), koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju biti oprezni kada upravljaju vozilom ili rade sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Najčešće prijavljene nuspojave kod liječenja ceftriaksonom su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, proljev, osip i povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Podaci za utvrđivanje učestalosti nuspojava povezanih s primjenom ceftriaksona prikupljeni su u kliničkim ispitivanjima.

Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato<sup>a</sup></b>
Infekcije i infestacije		gljivična infekcija genitalnog trakta	pseudomembranski kolitis <sup>b</sup>	superinfekcija <sup>b</sup>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija leukopenija trombocitopenija	granulocitopenija anemija koagulopatija		hemolitička anemija <sup>b</sup> agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok anafilaktička reakcija anafilaktoidna reakcija preosjetljivost <sup>b</sup>
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja omaglica		konvulzija
Poremećaji uha i labirinta				vertoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			bronhospazam	
Poremećaji probavnog sustava	proljev <sup>b</sup> meke stolice	mučnina povraćanje		pankreatitits <sup>b</sup> stomatitis glositis
Poremećaji jetre i žuči	povišene razine jetrenih enzima			precipitacija u žučnom mjehuru <sup>b</sup> kernikterus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	pruritus	urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> multiformni eritem akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			hematurija glikozurija	oligurija precipitacija u bubrežima (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		flebitis bol na mjestu injekcije pireksija	edem zimica	

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato <sup>a</sup>
Pretrage		povišena vrijednost kreatinina u krvi		lažno pozitivan nalaz Coombsova testa <sup>b</sup> lažno pozitivan nalaz testa na galaktozemiju <sup>b</sup> lažno pozitivan nalaz kod neenzimskih metoda za određivanje razine glukoze <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da je te nuspojave dobrovoljno prijavila populacija neodređene veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost, pa ih se stoga svrstava u kategoriju 'nepoznato'.

<sup>b</sup> Vidjeti dio 4.4.

#### Infekcije i infestacije

Prijavljeni slučajevi proljeva nakon primjene ceftriaksona mogu biti povezani s bakterijom *Clostridium difficile*. Potrebno je odgovarajuće održavati ravnotežu tekućine i elektrolita (vidjeti dio 4.4).

#### Precipitacija ceftriaksona i soli kalcija

U nedonoščadi i terminske novorođenčadi (u dobi < 28 dana) liječene intravenskim ceftriaksonom i kalcijem rijetko su prijavljene teške nuspojave koje su ponekad imale smrtni ishod. Precipitati ceftriakson-soli kalcija primijećeni su nakon smrti u plućima i bubrezima. Visok rizik od precipitacije u novorođenčadi posljedica je malog volumena krvi i duljeg poluvijeka ceftriaksona u usporedbi s odraslima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Prijavljeni su slučajevi bubrežne precipitacije, prvenstveno u djece starije od 3 godine koja su liječena ili visokim dnevnim dozama (npr.  $\geq 80$  mg/kg/dan) ili ukupnim dozama većima od 10 mg i koja su imala neke druge faktore rizika (npr. Smanjeni unos tekućine ili imobilizaciju). Rizik od nastanka precipitata povećan je u imobiliziranih ili dehidriranih bolesnika. Taj događaj može biti simptomatski ili asimptomatski te može uzrokovati insuficijenciju bubrega i anuriju, a povlači se nakon prekida primjene ceftriaksona (vidjeti dio 4.4).

Primijećena je precipitacija ceftriaksona i soli kalcija u žučnom mjehuru, prvenstveno u bolesnika liječenih dozama većima od preporučene standardne doze. Prospektivna ispitivanja ukazala su na varijabilnu incidenciju precipitacije kod intravenske primjene u djece - u nekim je ispitivanjima ona bila veća od 30%. Čini se da je incidencija manja kod sporije infuzije (20-30 minuta). Taj je učinak obično asimptomatski, no precipitacije su u rijetkim slučajevima pratili klinički simptomi poput boli, mučnine i povraćanja. U tim se slučajevima preporučuje simptomatsko liječenje. Precipitacija je obično reverzibilna nakon prekida primjene ceftriaksona (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V.](#)**

## **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja mogu se pojaviti nuspojave poput mučnine, povraćanja i proljeva. Koncentracije ceftriaksona ne mogu se smanjiti hemodijalizom niti peritonejskom dijalizom. Nema specifičnog protulijeka. Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, cefalosporini III. generacije, ATK oznaka: J01DD04.

#### Mehanizam djelovanja

Ceftriakson se veže na proteine koji vezuju penicilin te tako inhibira sintezu stanične stijenke bakterije. To dovodi do prekida biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), što uzrokuje lizu i smrt bakterijske stanice.

#### Rezistencija

Rezistencija bakterija na ceftriakson može biti posljedica jednoga ili više sljedećih mehanizama:

- hidrolize posredovane beta-laktamazama, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra, karbapenemaze i AmpC enzime, do čije indukcije ili stabilne derepresije može doći u nekih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih vrsta.
- smanjenog afiniteta proteina koji vežu penicilin za ceftriakson
- nepropusnosti vanjske membrane u gram-negativnih organizama
- bakterijske efluks pumpe.

#### Grafične vrijednosti testova osjetljivosti

U nastavku se navode grafične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je uspostavilo Europsko povjerenstvo za testiranje osjetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST):

Patogen	Test razrjeđivanja (MIK, mg/l)			
	Osjetljiv	Rezistentan		
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2		
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.		
<i>Streptococcus</i> spp. (skupine A, B, C i G)	b.	b.		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup>	> 2		
streptokoki iz skupine <i>Viridans</i>	≤ 0,5	>0,5		
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12		
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12		
Nevezano za vrstu	≤ 1 <sup>d</sup>	> 2		

- Osjetljivost utvrđena posredno na temelju osjetljivosti na cefoksitin.
- Osjetljivost utvrđena posredno na temelju osjetljivosti na penicilin.
- Izolati u kojih je MIK ceftriaksona iznad grafične vrijednosti za osjetljivost su rijetki; ako se takvi izolati pronađu, treba ih ponovno testirati i u slučaju pozitivnog nalaza poslati u referentni laboratorij.
- Grafične vrijednosti odnose se na dnevnu intravensku dozu od 1 g x 1 i visoku dozu od najmanje 2 g x 1.

#### Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati po geografskim regijama i vremenskim razdobljima pa je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja

teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist ceftriaksona upitna barem u nekim vrstama infekcija.

#### **Vrste koje su obično osjetljive**

##### Gram-pozitivni aerobi

*Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin)<sup>£</sup>  
koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin)<sup>£</sup>

*Streptococcus pyogenes* (skupina A)  
*Streptococcus agalactiae* (skupina B)  
*Streptococcus pneumoniae*  
streptokoki iz skupine *Viridans*

##### Gram-negativni aerobi

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

#### **Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem**

##### Gram-pozitivni aerobi

*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

##### Gram-negativni aerobi

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>%</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

##### Anaerobi

*Bacteroides* spp.  
*Fusobacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Clostridium perfringens*



## **Inherentno rezistentni organizmi**

### Gram-pozitivni aerobi

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

### Gram-negativni aerobi

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

### Anaerobi

*Clostridium difficile*

### Ostali:

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

£ Svi stafilokoki rezistentni na meticilin rezistentni su i na ceftriakson.

+ Stope rezistencije od > 50% u najmanje jednoj regiji.

% Sojevi koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra uvijek su rezistentni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon intravenske bolusne primjene ceftriaksona u dozi od 500 mg odnosno 1 g, vršne koncentracije ceftriaksona u plazmi iznose približno 120 mg/l odnosno 200 mg/l. Nakon intravenske infuzije ceftriaksona u dozi od 500 mg, 1 g odnosno 2 g, koncentracije ceftriaksona u plazmi iznose približno 80 mg/l, 150 mg/l odnosno 250 mg/l. Nakon intramuskularne injekcije srednje vrijednosti vršnih koncentracija ceftriaksona u plazmi su približno upola manje od onih primijećenih nakon intravenske primjene ekvivalentne doze. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon jedne intramuskularne doze od 1 g iznosi približno 81 mg/l, a postiže se 2-3 sata nakon primjene.

Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme nakon intramuskularne primjene jednaka je onoj nakon intravenske primjene ekvivalentne doze.

### Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona iznosi 7-12 l. Koncentracije znatno iznad minimalnih inhibitornih koncentracija za najrelevantnije patogene bile su mjerljive u tkivu, uključujući pluća, srce, žučni trakt/jetru, tonzile, srednje uho i nosnu sluznicu, kost te cerebrospinalnu, pleuralnu, prostatičnu i sinovijsku tekućinu. Nakon primjene ponovljenih doza primijećeno je povećanje srednje vrijednosti vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) od 8-15%; stanje dinamičke ravnoteže u većini se slučajeva postiže unutar 48-72 sata, ovisno o putu primjene.

### Prodiranje u određena tkiva

Ceftriakson prodire kroz moždane ovojnice. Penetracija je najveća kada su moždane ovojnice upaljene. Prijavljeno je da srednje vršne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s bakterijskim meningitisom iznose do 25% koncentracija u plazmi, u usporedbi s 2% u bolesnika u kojih moždane ovojnice nisu upaljene. Vršne koncentracije ceftriaksona u

cerebrospinalnoj tekućini postižu se približno 4-6 sati nakon intravenske injekcije. Ceftriakson prolazi placentarnu barijeru i u malim se koncentracijama izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.6).

#### Vežanje za proteine

Ceftriakson se reverzibilno veže za albumin. Vežanje za proteine u plazmi iznosi približno 95% pri koncentracijama u plazmi manjima od 100 mg/l. Vežanje je saturabilno, a udio vezanog lijeka smanjuje se s povećanjem koncentracije (do 85% pri koncentraciji u plazmi od 300 mg/l).

#### Biotransformacija

Ceftriakson se ne metabolizira sistemski, već ga crijevna flora pretvara u neaktivne metabolite.

#### Eliminacija

Plazmatski klirens ukupnog ceftriaksona (vezanog i nevezanog) iznosi 10-22 ml/min. Bubrežni klirens iznosi 5-12 ml/min. 50-60% ceftriaksona izlučuje se u nepromijenjenu obliku u mokraći, prvenstveno glomerularnom filtracijom, a 40-50% izlučuje se u neizmijenjenu obliku putem žuči. Poluvrijeme eliminacije ukupnog ceftriaksona u odraslih iznosi približno 8 sati.

#### Bolesnici s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije

U bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije farmakokinetika ceftriaksona mijenja se minimalno, pri čemu je poluvijek samo blago produljen (manje nego dvostruko), čak i u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Relativno blago produljenje poluvijeka u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije objašnjava se kompenzatornim povećanjem nebubrežnog klirensa, koji je posljedica smanjenog vežanja za proteine i posljedičnog povećanja nebubrežnog klirensa ukupnog ceftriaksona.

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije poluvijek eliminacije nije produljen zbog kompenzatornog povećanja bubrežnog klirensa. To je također posljedica povećanja udjela nevezanog ceftriaksona u plazmi, koje pridonosi primijećenom paradoksalnom povećanju ukupnog klirensa lijeka, pri čemu dolazi do povećanja volumena distribucije, koje je paralelno ukupnom klirensu.

#### Starije osobe

U starijih osoba u dobi iznad 75 godina prosječan poluvijek eliminacije obično je dvostruko ili trostruko dulji nego u mladih odraslih osoba.

#### Pedijatrijska populacija

Poluvijek ceftriaksona produljen je u novorođenčadi. Od rođenja do 14 dana starosti koncentracije slobodnog ceftriaksona mogu dodatno povećati faktori poput smanjene glomerularne filtracije i izmijenjena vežanja za proteine. U djetinjstvu je poluvijek kraći nego u novorođenčadi ili odraslih. Klirens iz plazme i volumen distribucije ukupnog ceftriaksona veći su u novorođenčadi, dojenčadi i djece nego u odraslih osoba.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna, a svi osnovni farmakokinetički parametri, osim poluvijeka eliminacije, ovise o dozi ako se temelje na ukupnim koncentracijama lijeka, pa je njihovo povećanje manje od proporcionalnog u odnosu na povećanje doze. Nelinearnost je posljedica zasićenja vežanja za proteine u plazmi i stoga je primijećena kod ukupnog ceftriaksona u plazmi, ali ne i kod slobodnog (nevezanog) ceftriaksona.

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Kao i kod drugih beta-laktama, farmakokinetičko-farmakodinamički indeks koji pokazuje najbolju korelaciju s djelotvornošću *in vivo* predstavlja onaj postotak intervala doziranja u kojemu je koncentracija nevezanog lijeka veća od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ceftriaksona za pojedine ciljne vrste (tj. %T > MIK).

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

Postoje dokazi iz istraživanja na životinjama koji pokazuju da visoke doze ceftriakson-soli kalcija dovode do stvaranja konkremenata i precipitata u žučnom mjehuru pasa i majmuna, a pojava je reverzibilna. Istraživanja na životinjama nisu ukazala na reproduktivnu toksičnost niti na genotoksičnost. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ceftriaksona.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

[Ispunjava država članica]

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Na temelju podataka iz literature, ceftriakson nije kompatibilan s amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom ni aminoglikozidima.

Otopine koje sadrže ceftriakson ne smiju se miješati s drugim lijekovima niti dodavati drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Osobito se otapala koja sadrže kalcij (npr. Ringerova otopina ili Hartmannova otopina) ne smiju koristiti za rekonstituciju bočica ceftriaksona niti za daljnje razrjeđivanje rekonstituirane bočice za intravensku primjenu jer može doći do precipitacije. Ceftriakson se ne smije miješati niti primjenjivati istodobno s otopinama koje sadrže kalcij uključujući otopinu za potpunu parenteralnu prehranu (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

[Ispunjava država članica]

### **6.3 Rok valjanosti**

[Ispunjava država članica]

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

[Ispunjava država članica]

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

[Ispunjava država članica]

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>**

Koncentracije za intravensku injekciju: 100mg/ml  
Koncentracije za intravensku infuziju: 50 mg/ml  
(Molimo vidjeti dio 4.2 za dodatne informacije).

[Ispunjava država članica]

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

[Vidjeti Dodatak I - ispunjava država članica]

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

[Ispunjava država članica]

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

[Ispunjava država članica]

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

[Ispunjava država članica]

## **OZNAČAVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Kutija**

### 1. NAZIV LIJEKA

Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak za otopinu za injekciju  
[Vidjeti Dodatak I - ispunjava država članica]

ceftriakson (u obliku ceftriaksonnatrija)

### 2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

[Ispunjava država članica]

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

[Ispunjava država članica]

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

[Ispunjava država članica]

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne miješati s otopinama koje sadrže kalcij, uključujući Hartmanovu otopinu, Ringerovu otopinu i otopinu za potpunu parenteralnu prehranu.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

2 g prašak za otopinu za infuziju  
Za primjenu u venu

250 mg, 500 mg, 1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
250 mg prašak za otopinu za injekciju  
1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Za primjenu u venu ili u mišić

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

[Ispunjava država članica]

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

[Ispunjava država članica]

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

[Ispunjava država članica]

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

[Ispunjava država članica]

**13. BROJ SERIJE**

[Ispunjava država članica]

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

[Ispunjava država članica]

**15. UPUTE ZA UPORABU**

[Ispunjava država članica]

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

[Ispunjava država članica]

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE****Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
Rocephin i pridružena imena i (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak za otopinu za injekciju  
[Vidjeti Dodatak I - ispunjava država članica]

ceftriakson (u obliku ceftriaksonnatrija)

Put primjene: [Ispunjava država članica]

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Ne miješati s otopinama koje sadrže kalcij.

**3. ROK VALJANOSTI**

[Ispunjava država članica]

**4. BROJ SERIJE**

[Ispunjava država članica]

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

[Ispunjava država članica]

**6. DRUGO**



## **UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

**Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za infuziju**  
**Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju**  
**Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju**

**Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Rocephin i pridružena imena (vidjeti Dodatak I) 250 mg prašak za otopinu za injekciju**

ceftriakson (u obliku ceftriaksonnatrija)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svome liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rocephin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Rocephin
3. Kako se primjenjuje Rocephin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rocephin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Rocephin i za što se koristi

Rocephin je antibiotik koji se daje odraslim osobama i djeci (uključujući novorođenčad). Djeluje tako da uništava bakterije koje uzrokuju infekcije. Pripada skupini lijekova koji se zovu cefalosporini.

Rocephin se koristi za liječenje infekcija:

- mozga (meningitis)
- pluća
- srednjeg uha
- trbuha i trbušne stijenke (peritonitisa)
- mokraćnog sustava i bubrega
- kostiju i zglobova
- kože i mekih tkiva
- krvi
- srca.

Može se primjenjivati za:

- liječenje specifičnih spolno prenosivih infekcija (gonoreja i sifilis)
- liječenje bolesnika s niskim brojem bijelih krvnih stanica (neutropenija) koji imaju vrućicu uzrokovanu bakterijskom infekcijom
- liječenje infekcija prsnog koša u odraslih s kroničnim bronhitisom

- liječenje lajmske bolesti (uzrokovane ugrizom krpelja) u odraslih i djece, uključujući novorođenčad stariju od 15 dana
- sprječavanje infekcija tijekom kirurškog zahvata

## 2. Što morate znati prije nego počnete primati Rocephin

### Ne smijete primiti Rocephin:

- ako ste alergični na ceftriakson ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste ikada imali naglu ili tešku alergijsku reakciju na penicilin ili slične antibiotike (poput cefalosporina, karbapenema ili monobaktama). Znakovi uključuju iznenadno oticanje grla ili lica, koje može otežati disanje ili gutanje, iznenadno oticanje šaka, stopala i gležnjeva te težak osip koji se brzo razvija.
- ako ste alergični na lidokain, a trebate primiti Rocephin injekcijom u mišić.

### Rocephin se ne smije dati djetetu:

- ako je rođeno prerano
- ako se radi o novorođenčetu (mlađem od 28 dana) koje ima određene poremećaje krvne slike ili žuticu (žutu boju kože ili bjeloočnica) ili koje treba primiti lijek koji sadrži kalcij u venu.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Rocephin:

- ako ste nedavno primili ili trebate primiti lijekove koji sadrže kalcij
- ako ste nedavno imali proljev nakon uzimanja antibiotika; ako ste ikada imali crijevnih tegoba, osobito kolitis (upalu crijeva)
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima
- ako imate žučne ili bubrežne kamence
- ako imate neke druge bolesti, poput hemolitičke anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica koje može uzrokovati blijedo žutu boju kože, slabost ili nedostatak zraka)
- ako ste na prehrani s niskim unosom natrija.

### Ako morate obaviti pretrage krvi ili mokraće

Ako dugotrajno primite Rocephin, možda ćete redovito morati obavljati krvne pretrage. Rocephin može utjecati na nalaze pretraga na šećer u mokraći i nalaze krvne pretrage koja se naziva Coombsovim testom. Ako morate napraviti pretrage:

- recite osobi koja uzima uzorak da ste primili Rocephin

### Djeca

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego Vaše dijete primi Rocephin:

- ako je nedavno primilo ili treba primiti lijek koji sadrži kalcij u venu.

### Drugi lijekovi i Rocephin

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- vrstu antibiotika koji se zove aminoglikozid
- antibiotik koji se zove kloramfenikol (koristi se za liječenje infekcija, osobito infekcija oka).

### Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Liječnik će razmotriti koristi liječenja lijekom Rocephin za Vas u odnosu na rizike za Vaše dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Rocephin može izazvati omaglicu. Ako osjetite omaglicu, nemojte voziti niti rukovati alatima i strojevima. Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

### **3. Kako se primjenjuje Rocephin**

Rocephin obično daje liječnik ili medicinska sestra. Može se dati ukapavanjem (infuzijom u venu) ili injekcijom izravno u venu ili mišić. Rocephin će za primjenu pripremiti liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra, a neće se miješati niti davati istodobno s injekcijama koje sadrže kalcij.

#### **Uobičajena doza**

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Rocephin za Vas. Doza će ovisiti o težini i vrsti infekcije; o tome primete li neke druge antibiotike; o Vašoj tjelesnoj težini i dobi; o tome koliko dobro Vam rade bubrezi i jetra. Broj dana ili tjedana tijekom kojih ćete primati Rocephin ovisi o vrsti infekcije koju imate.

#### **Odrasli, starije osobe i djeca u dobi od 12 i više godina tjelesne težine 50 ili više kilograma (kg):**

- 1 do 2 g jedanput na dan, ovisno o težini i vrsti infekcije. Ako imate tešku infekciju, liječnik će Vam dati veću dozu (do 4 g jedanput na dan). Ako je dnevna doza veća od 2 g, možda ćete je primiti kao jednu dozu jedanput na dan ili kao dvije zasebne doze.

#### **Novorođenčad, dojenčad i djeca u dobi od 15 dana do 12 godina tjelesne težine manje od 50 kg:**

- 50-80 mg lijeka Rocephin po kilogramu tjelesne težine djeteta jedanput na dan, ovisno o težini i vrsti infekcije. Ako dijete ima tešku infekciju, liječnik će dati veću dozu od najviše 100 mg po kg tjelesne težine, do maksimalnih 4 g jedanput na dan. Ako je dnevna doza veća od 2 g, možda ćete je primiti kao jednu dozu jedanput na dan ili kao dvije zasebne doze.
- Djeca tjelesne težine 50 kg ili više primit će uobičajenu dozu za odrasle.

#### **Novorođenčad (0-14 dana)**

- 20-50 mg lijeka Rocephin po kilogramu tjelesne težine djeteta jedanput na dan, ovisno o težini i vrsti infekcije.
- Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 50 mg po kilogramu tjelesne težine djeteta.

#### **Osobe s jetrenim i bubrežnim problemima**

Možda ćete primiti dozu drugačiju od uobičajene. Liječnik će odlučiti koliko Vam lijeka Rocephin treba te će Vas pažljivo nadzirati u skladu s težinom jetrene i bubrežne bolesti.

#### **Ako primite više lijeka Rocephin nego što ste trebali**

Ako slučajno primite dozu veću od propisane, obratite se svom liječniku ili se odmah javite u najbližu bolnicu.

#### **Ako ste zaboravili primiti Rocephin**

Ako propustite injekciju, morate je primiti što je prije moguće. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću injekciju, preskočite propuštenu injekciju. Nemojte primiti dvostruku dozu (dvije injekcije odjednom) kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

#### **Ako prestanete primati Rocephin**

Nemojte prestati primati Rocephin, osim ako Vam tako ne kaže liječnik. U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave:

**Teške alergijske reakcije (nepoznato, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).**

Ako imate tešku alergijsku reakciju, odmah se obratite liječniku.

Znakovi mogu uključivati:

- iznenadno oticanje lica, grla, usana ili usta, koje može otežati disanje ili gutanje
- iznenadno oticanje šaka, stopala i gležnjeva.

**Teški kožni osipi (nepoznato, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).**

Ako dobijete težak kožni osip, odmah se obratite liječniku.

- Znakovi mogu uključivati težak osip koji se brzo razvija i uz koji se pojavljuju mjehurići na koži ili ljuštenje kože, a moguća je i pojava mjehurića u ustima.

Druge moguće nuspojave:

**Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- odstupanja u vrijednostima bijelih krvnih stanica (poput smanjenja broja leukocita i povećanja broja eozinofila) i krvnih pločica (smanjenje broja trombocita)
- meka stolica ili proljev
- promjene u u krvnim nalazima povezane s funkcijom jetre
- osip.

**Manje česte (javljaju se u do 1 na 100 osoba)**

- gljivične infekcije (primjerice, mliječac)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- tegobe povezane sa zgrušavanjem krvi; znakovi mogu uključivati sklonost nastanku modrica te bol i oticanje zglobova
- glavobolja
- omaglica
- mučnina ili povraćanje
- svrbež (pruritus)
- bol ili osjećaj žarenja duž vene u koju je Rocephin ubrizgan; bol na mjestu primjene injekcije
- visoka temperatura (vrućica)
- odstupanja u nalazima testova bubrene funkcije (povišene vrijednosti kreatinina u krvi).

**Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

- upala debelog crijeva; znakovi uključuju proljev, u kojem obično ima krvi i sluzi, bol u trbuhu i vrućicu
- otežano disanje (bronhospazam)
- izdignut osip koji svrbi (koprivnjača) i koji može prekrivati velik dio tijela, svrbež i natečenost
- krv ili šećer u mokraći
- edem (nakupljanje tekućine)
- drhtanje.

**Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- sekundarna infekcija koja možda ne odgovara na liječenje prethodno propisanim antibiotikom
- vrsta anemije kod koje dolazi do uništavanja crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica (agranulocitoza)
- konvulzije
- vrtoglavica (osjećaj da se sve oko Vas okreće)
- upala gušterače (pankreatitis); znakovi uključuju jaku bol u trbuhu koja se širi prema leđima
- upala sluznice u usnoj šupljini (stomatitis)
- upala jezika (glositis); znakovi uključuju oticanje, crvenilo i bolnost u jeziku
- problemi sa žučnim mjehurom, koji mogu izazvati bol, mučninu i povraćanje
- neurološko stanje koje se može javiti u novorođenčadi s teškom žuticom (kernikterus)

- bubrežni problemi izazvani taloženjem ceftriakson-kalcija; možete osjećati bol pri mokrenju ili mokrenje može biti smanjeno
- lažno pozitivan nalaz Coombsova testa (testa za utvrđivanje određenih krvnih problema)
- lažno pozitivan nalaz testa na galaktozemiju (prekomjerno nakupljanje šećera galaktoze)
- Rocephin može utjecati na neke vrste testova za utvrđivanje šećera u krvi – molimo provjerite sa svojim liječnikom.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Rocephin**

[Ispunjava država članica]

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Rocephin sadrži**

[Ispunjava država članica]

### **Kako Rocephin izgleda i sadržaj pakiranja**

[Ispunjava država članica]

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**

[Vidjeti Dodatak I - ispunjava država članica]

### **Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog ekonomskog prostora (EEA) pod sljedećim nazivima:**

2 g prašak za otopinu za infuziju  
 Belgija, Luksemburg: Rocephine  
 Danska, Island, Švedska: Rocephalin  
 Njemačka, Grčka, Malta, Nizozemska, Portugal, Rumunjska: Rocephin  
 Italija: Rocefin

2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
 Velika Britanija: Rocephin

1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju  
 Irska, Latvija, Malta, Velika Britanija: Rocephin

1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
 Belgija, Francuska, Luksemburg: Rocephine  
 Danska, Finska, Island, Švedska: Rocephalin  
 Njemačka, Grčka, Mađarska, Irska, Nizozemska, Portugal: Rocephin  
 Italija: Rocefin

500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Danska, Finska: Rocephalin  
Francuska: Rocephine  
Njemačka, Mađarska, Nizozemska, Portugal: Rocephin  
Italija: Rocefin

Rocephin 250 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Mađarska, Portugal: Rocephin  
Italija: Rocefin

Rocephin 250 mg prašak za otopinu za injekciju  
Malta, Nizozemska, Velika Britanija: Rocephin

[Vidjeti Dodatak I - ispunjava država članica]

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.**

[Ispunjava država članica]