

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Medaxone 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 1 g ceftriaksona u obliku ceftriaksonnatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaki gram ceftriaksona sadrži oko 3,6 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju /infuziju.

Gotovo bijeli do žućkasti kristalinični prašak, blago higroskopan.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Bakterijski meningitis

Vanbolnička stečena pneumonija

Bolnički stečena pneumonija

Akutni otitis media

Intraabdominalne infekcije

Komplicirane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)

Infekcije kostiju i zglobova

Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva

Gonoreja

Sifilis

Bakterijski endokarditis

Medaxone se može primijeniti za:

Liječenje akutne egzacerbacije kronične obstruktivne pulmonarne bolesti u odraslih

Liječenje diseminirane Lyme boreliozе (rana (faza II) i kasna (faza III)) u odraslih i djece uključujući novorođenčad od 15 dana starosti.

Perioperativnu profilaksu infekcija kirurškog mjesta.

Liječenje bolesnika s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od infekcija koje su nabrojane gore.

Medaxone treba primjenjivati zajedno s drugim antibakterijskim lijekovima kad god postoji sumnja da se bakterijski uzročnik nalazi izvan njegovog spektra djelovanja (vidjeti dio 4.4).

U obzir treba uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza ovisi o težini infekcije, osjetljivosti uzročnih mikroorganizama, mjestu i vrsti infekcije, dobi i hepato-renalnoj funkciji bolesnika.

Doze preporučene u tablici dolje su općenite preporučene doze u navedenim indikacijama. Kod posebno teških slučajeva, treba razmotriti više doze unutar preporučenog raspona doza.

Odrasli i djeca starija od 12 godina (≥ 50 kg)

Doza ceftriaksona*	Trajanje liječenja**	Indikacije
1 – 2 g	Jednom dnevno	Vanbolnički stečena pneumonija
		Akutne egzacerbacija kronične obstruktivne pulmonarne bolesti
		Intraabdominalne infekcije
		Komplicirane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
2 g	Jednom dnevno	Bolnički stečena pneumonija
		Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva
		Infekcije kostiju i zglobova
2 – 4 g	Jednom dnevno	Liječenje bolesnika s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom
		Bakterijski endokarditis
		Bakterijski meningitis

*U dokumentiranim bakterijemijama, treba razmotriti više doze unutar preporučenog raspona doza.

** Kod doza viših od 2 g na dan treba razmotriti primjenu dva puta na dan (svakih 12 sati).

Indikacije za odrasle i djecu stariju od 12 godina (≥ 50 kg) koje zahtijevaju posebni raspored doziranja:

Akutni otitis media

Može se primijeniti pojedinačna intramuskularna doza lijeka Medaxone od 1 – 2 g. Ograničeni podaci ukazuju da u slučajevima gdje je bolesnik teško bolestan ili u slučajevima u kojima je prethodno liječenje zakazalo, Medaxone može biti učinkovit u obliku intramuskularne doze od 1- 2 g kroz 3 dana.

Perioperativna profilaksa infekcija kirurškog mjesta
2 g kao pojedinačna perioperativna doza.

Gonoreja

500 mg kao pojedinačna intramuskularna doza.

Sifilis

Opće preporučene doze su 500 mg – 1 g jednom dnevno povišeno do 2 g jednom dnevno za neurosifilis kroz 10 – 14 dana. Preporučene doze za sifilis, uključujući neurosifilis, su određene na temelju ograničenih podataka.

Treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

Diseminirana Lyme borelioza (rana (faza II) i kasna (faza III))

2 g jednom dnevno kroz 14 -21 dan. Preporučeno trajanje liječenja varira i treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

Pedijatrijska populacija

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

Djeca koja imaju tjelesnu težinu od 50 kg ili veću treba primijeniti uobičajenu dozu za odrasle.

Doza ceftriaksona*	Trajanje liječenja**	Indikacije
50 – 80 mg/kg	Jednom dnevno	Intraabdominalne infekcije
		Komplicirane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		Vanbolnički stečena pneumonija
		Bolnički stečena pneumonija
50 – 100 mg/kg (maksimalno 4 g)	Jednom dnevno	Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva
		Infekcije kostiju i zglobova
		Liječenje bolesnika s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom
80 – 100 mg/kg (maksimalno 4 g)	Jednom dnevno	Bakterijski meningitis
100 mg/kg (maksimalno 4 g)	Jednom dnevno	Bakterijski endokarditis

*U dokumentiranim bakterijemijama, treba razmotriti više doze unutar preporučenog raspona doza.

** Kod doza viših od 2 g na dan treba razmotriti primjenu dva puta na dan (svakih 12 sati).

Indikacije za novorođenčad, dojenčad i djecu od 15 dana do 12 godina (<50 kg) koje zahtijevaju posebni raspored doziranja:

Akutni otitis media

Za početno liječenje akutne otitis media-e može se primijeniti pojedinačna intramuskularna doza od 50 mg/kg lijeka Medaxone. Ograničeni podaci ukazuju da u slučajevima gdje je dijete teško bolesno ili u slučajevima u kojima je prethodno liječenje zakazalo, Medaxone može biti učinkovit u obliku intramuskularne doze od 50 mg/kg kroz 3 dana.

Perioperativna profilaksa infekcija kirurškog mjesta

50 – 80 mg/kg kao pojedinačna perioperativna doza.

Sifilis

Opće preporučene doze su 75 – 100 mg/kg (maksimalno 4 g) jednom dnevno kroz 10 – 14 dana.

Preporučene doze za sifilis, uključujući neurosifilis, su određene na temelju vrlo ograničenih podataka.

Treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

Diseminirana Lyme borelioza (rana (faza II) i kasna (faza III))

50 – 80 mg/kg jednom dnevno kroz 14 -21 dan. Preporučeno trajanje liječenja varira i treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

Novorođenčad od 0 – 14 dana

Medaxone je kontraindiciran u nedonoščadi do korigirane dobi od 41 tjedna (tjedni trudnoće + tjedni života).

Doza	Trajanje liječenja	Indikacije
------	--------------------	------------

ceftriaksona*		
20 – 50 mg/kg	Jednom dnevno	Intraabdominalne infekcije
		Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva
		Komplicirane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		Vanbolnički stečena pneumonija
		Bolnički stečena pneumonija
		Infekcije kostiju i zglobova
50 mg/kg	Jednom dnevno	Liječenje bolesnika s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom
		Bakterijski meningitis
		Bakterijski endokarditis

*U dokumentiranim bakterijemijama, treba razmotriti više doze unutar preporučenog raspona doza.

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

Indikacije za novorođenčad od 0 – 14 dana koje zahtijevaju posebni raspored doziranja:

Akutni otitis media

Za početno liječenje akutne otitis media-e može se primijeniti pojedinačna intramuskularna doza od 50 mg/kg lijeka Medaxone.

Perioperativna profilaksa infekcija kirurškog mjesta

20 – 50 mg/kg kao pojedinačna perioperativna doza.

Sifilis

Opće preporučene doze su 50 mg/kg (maksimalno 4 g) jednom dnevno kroz 10 – 14 dana.

Preporučene doze za sifilis, uključujući neurosifilis, su određene na temelju vrlo ograničenih podataka.

Treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne smjernice.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovisi o tijeku bolesti. Općenito, kao što je uobičajeno prilikom antibiotskog liječenja, primjenu ceftriaksona treba nastaviti kroz 48 – 72 sata nakon što je bolesnik postao afebrilan ili nakon što je dokazana bakterijska eradikacija.

Stariji bolesnici

Dozu kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati, ako je funkcija bubrega i jetre zadovoljavajuća.

Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom

Dostupni podaci pokazuju da kod bolesnika s blago ili umjereno oštećenom jetrenom funkcijom nije potrebno prilagoditi dozu, ako je funkcija bubrega očuvana.

Nisu provedena istraživanja na bolesnicima koji imaju teško oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebno prilagoditi dozu ceftriaksona, ako je funkcija jetre očuvana. Samo u slučajevima preterminalnog zatajenja bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) doza ceftriaksona ne smije prelaziti 2 g dnevno.

U bolesnika na dijalizi nije potrebno nakon dijalize davati dodatnu dozu. Ceftriakson se ne uklanja peritonealnom- ili hemodijalizom.

Potrebno je pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i učinkovitosti.

Bolesnici s teško oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom

U bolesnika s teško oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i učinkovitosti.

Način primjene

Medaxone se može primijeniti intravenskom infuzijom kroz barem 30 minuta (poželjni način primjene) ili polaganom iv. injekcijom kroz 5 minuta ili dubokom im. injekcijom. Intravensku intramitentnu injekciju treba primijeniti kroz 5 minuta, poželjno u veću venu. Prilikom primjene kod dojenčadi i djece do 12 godina intravenske doze od 50 mg/kg ili više treba davati putem infuzije. Kod novorođenčadi, intravenske doze treba davati kroz više od 60 minuta kako bi se smanjio potencijalni rizik od bilirubinske encefalopatije (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Intramuskularnu injekciju treba injicirati duboko u masu relativno velikog mišića te se ne smije injicirati više od 1 g na isto mjesto. Treba razmisliti o intramuskularnoj primjeni kad lijek nije moguće primijeniti intravenskim putem ili kada je intravenski način primjene manje prikladan za bolesnika. Za doze veće od 2 g treba koristiti intravensku primjenu.

Ako se kao otapalo koristi lidokain, nastalu otopinu se ne smije primijeniti intravenski (vidjeti do 4.3). Treba uzeti u obzir informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain.

Ceftriakson je kontraindiciran u nedonoščadi (≤ 28 dana) ako im je potrebno (ili će biti potrebno) liječenje intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcij, poput parenteralne prehrane, zbog rizika od taloženja ceftriaksonkalcija (vidjeti dio 4.3).

Otopine koje sadrže kalcij (npr. Ringer-ova ili Hartmann-ova otopina), ne trebaju se koristiti prilikom pripreme (rekonstituiranja) ceftriaksona ili kod dodatnog razrjeđivanja rekonstituirane otopine za iv. primjenu, radi mogućeg stvaranja precipitata. Do precipitacije ceftriaksonkalcija također može doći kada se ceftriakson miješa s otopinama koje sadrže kalcij u istoj iv. liniji primjene. Zato se ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij ne smiju miješati ili istovremeno primjenjivati (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 6.2).

Kod perioperativne profilakse infekcija kirurškog mjesta, ceftriakson treba primijeniti 30 – 90 minuta prije operativnog zahvata.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na ceftriakson ili neki od cefalosporina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Povijest teške preosjetljivosti (npr. anafilaktičke reakcije) na bilo koji drugi tip beta-laktamskih antibiotika (penicilina, monobaktama i karbapenema).

Ceftriakson je kontraindiciran kod:

Nedonoščadi do korigirane dobi od 41 tjedna (tjedni trudnoće + tjedni života)*.

Novorođenčadi rođene u terminu (do 28 dana života) sa:

- hiperbilirubinemijom, žuticom, ili koja su hipoalbuminemična ili acidotična s obzirom da su to stanja u kojima je moguć poremećaj vezanja bilirubina*

- ili ako im je potrebna (ili se očekuje da će im biti potrebna) iv. terapija kalcijem, ili infuzija koja sadrži kalcij, radi rizika precipitacije ceftriaksonkalcija (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 6.2).

**In vitro* ispitivanja su pokazala da ceftriakson može premjestiti bilirubin s mjesta vezanja na serumski albumin, što dovodi do rizika od razvitka bilirubinske encefalopatije u ovih bolesnika.

Kontraindikacije lidokaina se moraju isključiti prije intramuskularne injekcije ceftriaksona u slučajevima kada se lidokain koristi kao otapalo (vidjeti do 4.4). Treba uzeti u obzir informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain, posebno kontraindikacije.

Otopine ceftriaksona koje sadrže lidokain se nikad ne smiju primjenjivati intravenski.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod drugih cefalosporina, prijavljene su ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Reakcije preosjetljivosti mogu se razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, treba odmah prekinuti liječenje ceftriaksonom te uvesti odgovarajuće hitne mjere. Prije početka primjene ceftriaksona, treba utvrditi je li bolesnik imao tešku reakciju preosjetljivosti na ceftriakson, neki drugi cefalosporin, penicilin ili neku drugu vrstu beta-laktamskog lijeka. Ceftriakson treba primijeniti s oprezom u bolesnika koji imaju povijest blage preosjetljivosti na neki drugi beta-laktamski lijek.

Kod liječenja ceftriaksonom prijavljene su teške kožne nuspojave (Stevens-Johnsonov sindrom ili Lyellov sindrom/toksična epidermalna nekroliza te reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS]), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne; međutim, učestalost tih nuspojava nije poznata (vidjeti dio 4.8).

Jarisch-Herxheimerova reakcija (JHR)

U nekih bolesnika s infekcijom uzrokovanom spirohetama može se ubrzo nakon početka liječenja ceftriaksonom javiti Jarisch-Herxheimerova reakcija (JHR). JHR je obično samoograničavajuća reakcija, no može se i zbrinuti simptomatskim liječenjem. U slučaju nastupa takve reakcije, ne treba prekinuti liječenje antibioticima.

Interakcija s proizvodima koji sadrže kalcij

Opisani su slučajevi fatalnih reakcija s precipitacijama ceftriaksonkalcija u plućima i bubrezima u nedonoščadi i novorođenčadi rođene prema terminu u dobi manjoj od 1 mjesec. Najmanje jedno od njih primilo je ceftriakson i kalcij u različito vrijeme i preko različitih intravenskih linija. U raspoloživim znanstvenim podacima, nema potvrđenih izvješća o intravaskularnim precipitacijama u drugih bolesnika, osim novorođenčadi, liječenih ceftriaksonom i otopinama koje sadrže kalcij ili bilo kojim drugim proizvodima koji sadrže kalcij. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da novorođenčad ima veći rizik od precipitacije ceftriaksonkalcija u usporedbi s drugim dobnim skupinama.

Bolesnicima u bilo kojoj dobi ceftriakson se ne smije miješati ili primjenjivati istovremeno s bilo kojom iv. otopinom koja sadrži kalcij, čak i pomoću različitih infuzijskih linija ili na različitim infuzijskim mjestima. Međutim, u bolesnika starijih od 28 dana ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij mogu se primijeniti sekvencijski, jedna iza druge, ako se koriste infuzijske linije na različitim mjestima ili ako se infuzijske linije zamjene ili dobro isperu fiziološkom otopinom između infuzija, kako bi se izbjegla precipitacija. U bolesnika u kojih je potrebna kontinuirana infuzija otopina za totalnu parenteralnu prehranu koje sadrže kalcij (TNP), liječnik može uzeti u obzir primjenu alternativne antibakterijske terapije, koja nema sličan rizik precipitacije. Ako se procijeni da je primjena ceftriaksona neophodna u bolesnika kojima je potrebna kontinuirana prehrana, otopine za totalnu parenteralnu prehranu i ceftriakson se mogu primijeniti istovremeno, ali preko različitih infuzijskih linija i na različitim infuzijskim mjestima. Alternativno, infuzija otopine za totalnu parenteralnu prehranu može se prekinuti tijekom ceftriakson infuzije, uvažavajući preporuku dobrog ispiranja infuzijskih linija između dvije infuzije (vidjeti dijelove 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost ceftriaksona u novorođenčadi, dojenčadi i djece je utvrđena za doze navedene u dijelu 'Doziranje i način primjene' (vidjeti dio 4.2). Ispitivanja su pokazala da ceftriakson, kao i neki drugi cefalosporini, može premjestiti bilirubin sa serumskog albumina. Medaxone je kontraindiciran u nedonoščadi i novorođenčadi rođene u terminu zbog rizika od razvitka bilirubinske encefalopatije (vidjeti dio 4.3).

Imunološki posredovana hemolitička anemija

Imunološki posredovana hemolitička anemija razvila se u bolesnika koji su primali

cefalosporinske antibiotike, uključujući Medaxone (vidjeti dio 4.8). Teški slučajevi hemolitičke anemije, uključujući i fatalne događaje, zabilježeni su tijekom liječenja lijekom Medaxone i u odraslih i u djece.

Ako je bolesnik razvio anemiju tijekom liječenja ceftriaksonom, potrebno je razmotriti dijagnozu anemije povezane s ceftriaksonom i prekinuti liječenje ceftriaksonom sve dok se ne utvrdi etiologija.

Dugotrajno liječenje

Tijekom produljene primjene lijeka, redovno treba kontrolirati krvnu sliku.

Kolitis/rast neosjetljivih mikroorganizama

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s primjenom antibiotika zabilježeni su i tijekom primjene ceftriaksona te mogu varirati u težini od blagog do po život opasnog. Ovu dijagnozu treba razmotriti u svih bolesnika u kojih se razvije proljev tijekom ili nedugo nakon primjene ceftriaksona (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti prekid primjene ceftriaksona te primjenu odgovarajućeg liječenja za *Clostridium difficile*.

Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Kao i kod primjene drugih antibiotika, može doći do superinfekcije neosjetljivim mikroorganizmima.

Teška bubrežna i jetrena insuficijencija

Kod teške bubrežne ili jetrene insuficijencije, preporučuje se pojačan klinički nadzor radi sigurnosti i učinkovitosti (vidjeti dio 4.2).

Encefalopatija

Uz primjenu ceftriaksona prijavljena je encefalopatija (vidjeti dio 4.8.), osobito u bolesnika starije dobi s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.) ili s poremećajima središnjeg živčanog sustava. Ako se sumnja na encefalopatiju povezanu s ceftriaksonom (npr. smanjena razina svijesti, promijenjeno mentalno stanje, mioklonus, konvulzije), potrebno je razmotriti prekid primjene ceftriaksona.

Interakcije sa serološkim testovima

U bolesnika liječenih s lijekom Medaxone, Coombs-ov test može biti lažno pozitivan. Medaxone može rezultirati lažno pozitivnim testovima za galaktozemiju (vidjeti dio 4.8). Ne-enzimatske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Stoga se tijekom liječenja lijekom Medaxone razina glukoze u urinu treba određivati enzimatskim metodama (vidjeti dio 4.8).

Prisustvo ceftriaksona može lažno sniziti procijenjene vrijednosti glukoze u krvi prilikom korištenja određenih uređaja za praćenje razine glukoze u krvi. Molimo Vas, provjerite upute za uporabu za svaki uređaj. Ako je potrebno, treba primijeniti alternativne metode mjerenja.

Natrij

Svaki gram ceftriaksona sadrži oko 3,6 mmol natrija. Ovaj lijek sadrži približno 83 mg natrija po dozi od 1 g, što odgovara 4,15% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

To treba uzeti u obzir prilikom liječenja bolesnika koji su na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima limitirani spektar antibakterijskog djelovanja i može biti neprikladan za samostalno liječenje nekih vrsta infekcija ako nije potvrđen patogen (vidjeti dio 4.2). Kod polimikrobnih infekcija, gdje uzročnici uključuju mikroorganizme otporne na ceftriakson, treba razmotriti primjenu dodatnog antibiotika.

Primjena lidokaina

U slučaju kada se lidokain koristi kao otapalo, otopina ceftriaksona se smije koristiti samo u obliku intramuskularne injekcije. Treba uzeti u obzir kontraindikacije, upozorenja i druge relevantne informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain (vidjeti dio 4.3).

Otopine lidokaina se nikad ne smiju primjenjivati intravenski.

Bilijarna litijaza

Kada se na ultrazvuku očitaju sjene, treba uzeti u obzir mogućnost precipitata ceftriaksonnatrija. Takvi precipitati se mogu krivo očitati kao sjene žučnih kamenaca pri ultrazvučnom pregledu žučnog mjehura i uočavaju se češće pri dozama ceftriaksona od 1 g na dan i viših. Potreban je oprez, posebice kod pedijatrijske populacije. Takvi precipitati nestaju nakon prekida liječenja ceftriaksonom. Rijetko su ovi nalazi povezani sa simptomima. U simptomatskim slučajevima, preporučuje se konzervativno nekirurško liječenje te prekid terapije ceftriaksonom u simptomatskim slučajevima treba biti na temelju liječničke procjene omjera koristi i rizika.

Bilijarna staza

Slučajevi pankreatitisa, moguće povezani s etiologijom bilijarne opstrukcije, su zabilježeni u bolesnika liječenih ceftriaksonom (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika je imala visoki rizik za žučni zastoj ili mulj u žuči, npr. prethodeći velikom liječenju, teškoj bolesti i totalnoj parenteralnoj prehrani. Ne može se isključiti mogućnost ceftriaksona kao okidača ili kofaktora.

Renalna litijaza

Prijavljeni su slučajevi renalne litijaze, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja ceftriaksonom (vidjeti dio 4.8). U simptomatskim slučajevima, treba napraviti ultrazvučni pregled. Primjena u bolesnika s poviješću renalne litijaze ili hiperkalcurije treba biti na temelju liječničke procjene omjera koristi i rizika.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Otopine koje sadrže kalcij (npr. Ringer-ova ili Hartmann-ova otopina), ne smiju se koristiti prilikom pripreme (rekonstituiranja) ceftriaksona ili kod dodatnog razrjeđivanja rekonstituirane otopine za iv. primjenu, radi mogućeg stvaranja precipitata. Do precipitacije ceftriaksonkalcija također može doći kada se ceftriakson miješa s otopinama koje sadrže kalcij u istoj iv. liniji primjene. Zato se ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij ne smiju istovremeno primjenjivati, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcij poput parenteralne prehrane putem Y katetera.

Međutim, u bolesnika koji nisu novorođenčad, ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij se mogu primijeniti sekvencijalno, ako se infuzijske linije potpuno isperu između infuzija kompatibilnom otopinom. *In vitro* ispitivanja na plazmi odraslih i plazmi iz umbilikalne krvi pupkovine novorođenčadi pokazuju povećan rizik od precipitacije ceftriaksonkalcija u novorođenčadi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Istovremena primjena s oralnim antikoagulansima može povećati djelovanje protiv vitamina K i rizik od krvarenja. Preporučuje se učestalo praćenje Internacionalnog normaliziranog omjera (INR) te prilagodba doziranja lijeka antagonista vitamina K, tijekom i nakon liječenja ceftriaksonom (vidjeti dio 4.8).

Postoje oprečni nalazi o potencijalnom povećanju renalne toksičnosti aminoglikozida pri istovremenoj primjeni s cefalosporinima. Izrazito se preporučuje praćenje razine aminoglikozida (i funkcije bubrega) u kliničkoj praksi.

U *in vitro* ispitivanjima zabilježeni su antagonistički učinci kod kombinacije kloramfenikola i ceftriaksona. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Nisu zabilježene interakcije između ceftriaksona i oralnih pripravaka koji sadrže kalcij, niti interakcije između intramuskularnog ceftriaksona i pripravaka koji sadrže kalcij (intravenskih ili oralnih).

U bolesnika koji se liječe ceftriaksonom može doći do lažno pozitivnih rezultata Coombs-ovog testa.

Ceftriakson, kao i drugi antibiotici, može rezultirati lažno pozitivnim testovima za galaktozemiju.

Također, ne-enzimatske metode za određivanje glukoze u urinu mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate. Stoga se tijekom liječenja ceftriaksonom razina glukoze u urinu mora određivati enzimatskim metodama.

Nije primijećeno oštećenje bubrežne funkcije nakon istovremene primjene visokih doza ceftriaksona i potentnih diuretika (npr. furosemid).

Eliminacija ceftriaksona se ne mijenja primjenom probenecida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ceftriakson prolazi kroz placentarnu barijeru. Za ceftriakson postoje ograničeni podaci vezano uz primjenu lijeka tijekom trudnoće. Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pružila direktne ili indirektne štetne učinke na embrionalni/fetalni, perinatalni i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ceftriakson se smije koristiti kod trudnica, posebice u prvom tromjesječju trudnoće, samo ako korist nadmašuje rizik.

Dojenje

Ceftriakson se izlučuje u mlijeku dojilje u nižim koncentracijama, no kod primjene terapijskih doza se ne očekuje učinak na dojenčad. Ne može se isključiti rizik od dijareje ili gljivične infekcije sluznica. Treba uzeti u obzir mogućnost senzibilizacije. Treba odlučiti prekinuti li s dojenjem ili prekinuti/odgoditi liječenje ceftriaksonom, uzimajući u obzir dobrobit od dojenja za dijete i dobrobit od terapije za majku.

Plodnost

Reproduktive studije nisu ukazale na štetne učinke na mušku ili žensku plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom liječenja ceftriaksonom može doći do neželjenih učinaka (npr. omaglica), koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici trebaju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave za ceftriakson su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, dijareja, osip i povišenje jetrenih enzima.

Podaci o učestalosti nuspojava prilikom liječenja ceftriaksonom su izvedeni iz kliničkih studija.

Učestalost pojave nuspojava je definirana prema sljedećim kategorijama:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		Gljivična infekcija genitalnog trakta	Pseudomembranozni kolitis ^b	Superinfekcije ^b
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija,	Granulocitopenija Anemija Koagulopatija		Hemolitička anemija ^b Agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktički šok Anafilaktičke reakcije Anafilaktoidne reakcije Preosjetljivost ^b Jarisch-Herxheimerova reakcija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Omaglica	Encefalopatija	Konvulzije
Poremećaji uha i labirinta				Vertigo
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Bronhospazam	
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ^b Mekana stolica	Mučnina Povraćanje		Pankreatitis ^b Stomatitis Glositis
Poremećaji jetre i žuči	Povišenje jetrenih enzima			Precipitacije u žučnom mjehuru ^b Kernikterus Hepatitis ^c Kolestatski hepatitis ^{b,c}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Svrbež	Urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom ^b Toksična epidermalna nekroliza ^b Multiformni eritem Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Hematurija Glikozurija	Oligurija Renalni precipitati (reverzibilno)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Flebitis Bol na mjestu uboda Pireksija	Edem Zimica	

Pretrage		Povišenje kreatinina u krvi		Lažno pozitivan Coombs-ov test ^b Lažno pozitivan test na galaktozemiju ^b Lažno pozitivne ne-enzimatske metode određivanja glukoze ^b
----------	--	-----------------------------	--	--

^a Na temelju post-marketingških iskustava. Budući se ove reakcije prijavljuju dobrovoljno i veličina populacije nije poznata, nije moguće pouzdano procijeniti učestalost te se stoga kategoriziraju kao nepoznata učestalost.

^b Vidjeti dio 4.4

^c Obično reverzibilan nakon prekida primjene ceftriaksona

Infekcije i infestacije

Pojava dijareje prilikom liječenja s ceftriaksonom može biti uzrokovana s *Clostridium difficile*. Treba uvesti prikladnu hidrataciju i liječenje elektrolitima (vidjeti dio 4.4).

Taloženje soli ceftriaksonkalcija

Rijetko su prijavljeni slučajevi teških, i u nekim slučajevima, fatalnih reakcija u nedonoščadi i novorođenčadi rođene u terminu (starost < 28 dana) koji su intravenski liječeni s ceftriaksonom i kalcijem.

Precipitati soli ceftriaksonkalcija su nađeni u plućima i bubrežima post-mortem. Visok rizik precipitacije u novorođenčadi je uzrokovan njihovim malim volumenom krvi i dužem poluvremenu života ceftriaksona u usporedbi s odraslima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Slučajevi renalne precipitacije su prijavljeni primarno u djece starije od 3 godine koja su liječena s višim dnevnim dozama (npr. ≥ 80 mg/kg/dan) ili ukupnim dozama koje prelaze 10 g i kod kojih su bili prisutni drugi faktori rizika (npr. ograničenje unosa tekućine ili vezanost za krevet). Rizik od nastanka precipitata je povećana u imobiliziranih ili dehidriranih bolesnika. Ova pojava može biti simptomatska ili asimptomatska, može dovesti do renalne insuficijencije i anurije te je reverzibilna nakon prekida liječenja ceftriaksonom (vidjeti dio 4.4).

Primijećeno je taloženje soli ceftriaksonkalcija u žučnom mjehuru, uglavnom u bolesnika liječenih dozama većima od preporučene standardne doze.

U djece, ispitivanja su pokazala varijabilnu mogućnost taloženja uz intravensku primjenu lijeka, u nekim ispitivanjima i do više od 30%. Mogućnost ove pojave je vjerojatno niža ako se lijek primjenjuje sporom infuzijom (20 – 30 minuta). Ovaj učinak je najčešće asimptomatski, ali u rijetkim slučajevima taloženje prate i klinički simptomi, kao što su bol, mučnina i povraćanje. U tim se slučajevima preporučuje simptomatsko liječenje.

Taloženje je najčešće reverzibilno i nestaje nakon prekida terapije (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 radnika 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 mučnina, povraćanje i proljev. Hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom ne može se smanjiti koncentracija lijeka u serumu. Ne postoji specifični antidot za ceftriaksonnatrij. Terapija treba biti simptomatska.

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 inhibira sintezu stanične stijenke bakterije vezanjem za penicilin-vezujuće proteine (PVP). Ovo dovodi do prekida biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), što dovodi do lize i smrti bakterijskih stanica.

Rezistencija

Bakterijska rezistencija na ceftriakson može biti uzrokovana s jednim ili više nabrojanih mehanizama:

- hidroliza djelovanjem beta-laktamaza, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL), karbapenemaza i Amp C enzima koji mogu biti inducirani ili stabilno derepresirani kod određenih aerobnih gram-negativnih bakterijskih vrsta.
- reducirani afinitet penicilin-vezujućih proteina za ceftriakson.
- nepropusnost vanjske stijenke kod gram-negativnih mikroorganizama.
- bakterijske efluksne pumpe.

Prijelomne točke testiranja osjetljivosti

Prijelomne točke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je ustanovio Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) su sljedeće:

Patogen	Metoda dilucije (MIC, mg/L)	
	Osjetljivo	Rezistentno
<i>Enterobacteriaceae</i> ,	≤ 1	>2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.
<i>Streptococcus spp.</i> (grupa A, B, C i G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^c$	>2
<i>Streptococci viridans</i> grupe	$\leq 0,5$	$>0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^c$	$>0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$>0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Nije vezano na određenu vrstu	$\leq 1^d$	> 2

a. Osjetljivost izvedena iz osjetljivosti na cefoksitin

b. Osjetljivost izvedena iz osjetljivosti na penicilin

c. Izolati s MIC za ceftriakson iznad prijelomnih točaka osjetljivosti su rijetki i, ako se pronađu, trebaju biti ponovno testirani, te, ako su potvrđeni, trebaju biti poslani u referentni laboratorij

d. Prijelomne točke se odnose na dnevne intravenske doze od 1 g x 1 i na visoke doze od barem 2g x 1

Klinička učinkovitost protiv specifičnih patogena

Budući da prevalencija stečene rezistencije određenih vrsta može varirati geografski i vremenski, poželjno je imati na raspolaganju lokalne informacije, posebice u slučaju liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je učinkovitost ceftriaksona upitna u najmanje nekim tipovima infekcija.

Uobičajeno osjetljivi mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) [£] koagulaza negativni <i>Staphylococci</i> (osjetljiv na meticilin) [£] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupa A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupa B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococci viridans</i> grupe <u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp <i>Treponema pallidum</i>
Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Anaerobi</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i>
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaerobi</u> <i>Clostridium difficile</i>

Ostali

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

[‡] Svi meticilin-rezistentni stafilokoki su rezistentni na ceftriakson.

⁺ Postotak osjetljivosti > 50% makar u jednoj regiji.

[%] Sojevi koji proizvode ESBL su uvijek rezistentni.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske bolus injekcije postižu se srednje vršne koncentracije u plazmi od oko 120 mg/l nakon doze od 500 mg i oko 200 mg/l nakon doze od 1 g. Nakon intravenske infuzije ceftriaksona od 500 mg, 1 g i 2 g, koncentracije ceftriaksona u plazmi su oko 80, 150 i 250 mg/l.

Nakon intramuskularne injekcije, srednje vršne koncentracije ceftriaksona u plazmi iznose približno pola vrijednosti zabilježenih prilikom intravenske primjene jednake doze. Maksimalne koncentracije u plazmi nakon pojedinačne intramuskularne doze od 1 g su oko 81 mg/l te se postižu 2 – 3 sata nakon primjene.

Područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme nakon intramuskularne primjene je jednako onom nakon intravenske primjene ekvivalentne doze.

Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona je 7 – 12 l. Koncentracije koje su značajno iznad minimalnih inhibitornih koncentracija za najznačajnije patogene su zabilježene u tkivima uključujući pluća, srce, žučovod/jetru, tonzile, srednje uho i sluznicu nosa, kosti, i u cerebrospinalnoj, pleuralnoj, prostatičnoj i sinovijalnoj tekućini. Nakon ponovljene primjene je vidljivo povišenje srednje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) od 8 -15%; stanje ravnoteže se postiže u glavnini slučajeva unutar 48 – 72 sata, ovisno o načinu primjene.

Penetracija u pojedina tkiva

Ceftriakson penetrira u moždane ovojnice. Penetracija je najveća kada su moždane ovojnice upaljene. Prijavljeno je da je srednja vršna koncentracija ceftriaksona u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s bakterijskim meningitisom do 25% koncentracija u plazmi, u usporedbi s 2% koncentracije u plazmi u bolesnika koji nemaju upalu moždanih ovojnica. Vršne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tekućini se postižu nakon približno 4 – 6 sati nakon intravenske injekcije. Ceftriakson prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko u niskim koncentracijama (vidjeti dio 4.6).

Vezanje za proteine

Ceftriakson se reverzibilno veže za albumin. Vezanje za proteine u plazmi je oko 95% pri koncentracijama u plazmi koje su niže od 100 mg/l. Pri vezanju dolazi do zasićenja te se postotak vezanog lijeka smanjuje povišenjem koncentracije (oko 85% pri koncentraciji u plazmi od 300 mg/l).

Biotransformacija

Ceftriakson se ne metabolizira sistemski već se pretvara u inaktivne metabolite u flori crijeva.

Eliminacija

Ukupni klirens plazme ukupnog ceftriaksona (vezanog i slobodnog) je 10-22 ml/min. Bubrežni klirens je 5-12 ml/min. 50 – 60% ceftriaksona se izluči nepromijenjeno putem urina, primarno glomerularnom filtracijom, dok se 40 – 50 % izluči nepromijenjeno putem žuči. Poluvrijeme eliminacije ukupnog ceftriaksona u odraslih osoba je oko 8 sati.

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

U bolesnika s jetrenim ili bubrežnim oštećenjem, farmakokinetika ceftriaksona se minimalno mijenja i vrijeme poluživota je samo blago povišeno (manje od dvostrukog), čak i u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

Relativno umjereno povišenje u vremenu poluživota kod oštećenja bubrega se objašnjava povećanjem izlučivanja koje se ne odvija putem bubrega, koje proizlazi iz smanjenja vezanja za proteine i odgovara povećanju izlučivanja koje se ne odvija putem bubrega ukupnog ceftriaksona.

U bolesnika s oštećenjem jetre, vrijeme polueliminacije ceftriaksona nije povišeno, zbog kompenzatornog povećanja izlučivanja putem bubrega. Na navedeno utječe i povišenje plazmatske koncentracije slobodnog ceftriaksona koje doprinosi uočenom paradoksnom povećanju ukupnog klirensa lijeka, s povišenjem volumena distribucije koji je uspoređan s ukupnim klirensom.

Stariji bolesnici

U bolesnika starijih od 75 godina prosječno vrijeme polueliminacije je obično 2 do 3 puta duže nego u mlađih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Vrijeme poluživota je produženo u novorođenčadi. Od rođenja do 14 dana starosti razina slobodnog ceftriaksona može biti dodatno povišena zbog faktora poput glomerularne filtracije i promijenjenog vezanja na proteine. Tijekom djetinjstva, vrijeme poluživota je niže nego u novorođenčadi ili odraslih. Klirens u plazmi i volumen distribucije ukupnog ceftriaksona je viši u novorođenčadi, dojenčadi i djece nego u odraslih.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna i svi osnovni farmakokinetički parametri, osim vremena polueliminacije, su ovisni o dozi ako se temelje na ukupnim koncentracijama lijeka, te se povećavaju nešto manje od povećanja proporcionalnog dozi. Ne-linearnost ovisi o zasićenju vezanja na proteine plazme i stoga je uočena za ukupni ceftriakson u plazmi, ali ne za slobodni (nevezani) ceftriakson.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Kao i kod drugih beta-laktama, omjer farmakokinetike-farmakodinamike koji pokazuje najbolju korelaciju s *in vivo* učinkovitošću je postotak intervala doziranja u kojem nevezana koncentracija ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ceftriaksona za pojedine ciljne vrste (npr. %T>MIK).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazuju da su visoke doze soli ceftriaksonkalcija dovele do stvaranja otvrdnuća i precipitata u žučnom mjehuru pasa i majmuna, koja su reverzibilna. Ispitivanja na životinjama nisu dokazala reproduktivnu toksičnost i genotoksičnost. Ispitivanja kancerogenosti ceftriaksona nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Na temelju literaturnih podataka je utvrđeno da ceftriakson nije kompatibilan s amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom i aminoglikozidima.

Otopine koje sadrže ceftriakson ne treba miješati ili dodavati drugim sredstvima osim onih navedenim u dijelu 6.6. Naročito ne treba koristiti otopine koje sadrže kalcij (npr. Ringer-ova i Hartmann-ova otopina), za rekonstituciju ceftriaksona ili daljnjeg razrjeđivanja rekonstituirane otopine za iv. primjenu, radi mogućeg stvaranja precipitata. Ceftriakson se ne smije miješati ili primjenjivati istovremeno s otopinama koje sadrže kalcij uključujući ukupnu parenteralnu prehranu (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 36 mjeseci

Nakon rekonstitucije:

Rekonstituiranu otopinu preporučuje se upotrijebiti odmah. Potvrđeno je da je pripravljena otopina fizikalno-kemijski stabilna 6 sati na temperaturi do 25°C i 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka do njegove primjene su odgovornost korisnika, ali svakako ne smiju prelaziti rok od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica:

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Bočicu treba čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Medaxone prašak za otopinu za injekciju/infuziju nalazi se u prozirnoj staklenoj bočici (staklo tip I) nominalnog volumena od 10 ml sa 20 mm gumenim čepom i aluminijskom kapicom (sa ili bez plastičnog flip-off zatvarača), 10 bočica u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Koncentracije za intravensku injekciju: 100 mg/ml

Koncentracije za intravensku infuziju: 50 mg/ml

(za dodatne informacije vidjeti dio 4.2).

Priprema otopine za injekciju ili infuziju

Rekonstituiranu otopinu preporučuje se upotrijebiti odmah. Potvrđeno je da je pripravljena otopina fizikalno-kemijski stabilna 6 sati na temperaturi do 25°C i 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka do njegove primjene su odgovornost korisnika, ali svakako ne smiju prelaziti rok od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Lijek treba zaštititi od svjetlosti.

Medaxone se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki osim s 1,0% otopinom lidokainklorida BP (samo za intramuskularnu injekciju).

Intramuskularna injekcija: 1 g lijeka Medaxone treba otopiti u 3,5 ml 1,0% otopine lidokainklorida BP. Otopinu treba primijeniti dubokom intramuskularnom injekcijom. Doze veće od 1 g treba podijeliti i injicirati na više različitih mjesta.

Otopinu rekonstituiranu s lidokainom ne treba primjenjivati intravenski.

Intravenska injekcija: 1 g lijeka Medaxone treba otopiti u 10 ml sterilne vode za injekcije. Primjenjuje se sporom intravenskom injekcijom tijekom 5 minuta, direktno u venu ili dubokom intravenskom infuzijom.

Intravenska infuzija: Za iv. infuziju 1 g lijeka Medaxone otopi se u 20 ml infuzijske otopine, koja ne sadrži kalcij. Prikladne su sljedeće infuzijske otopine: 5% otopina glukoze, otopina natrijevog klorida za infuziju, otopina 0,45% natrijevog klorida i 2,5% glukoze, 6% dekstran u 5% otopini glukoze i 6% izotonična infuzija hidroksietilnog škroba. Primjena treba biti spora intravenska infuzija u trajanju od najmanje 30 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cipar

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-025865442

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22. svibnja 2009./31. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04/2025