

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ceftriaxone MIP 1 g, süste- /infusioonilahuse pulber  
Ceftriaxone MIP 2 g, infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ceftriaxone MIP 1 g süste-/infusioonilahuse pulber  
Iga viaal sisaldab tseftriaksoonnaatriumi koguses, mis vastab 1 g (1000 mg) tseftriaksoonile.  
Üks viaal sisaldab 83 mg (3,6 mmol) naatriumi.

Ceftriaxone MIP 2 g infusioonilahuse pulber  
Iga viaal sisaldab tseftriaksoonnaatriumi koguses, mis vastab 2 g (2000 mg) tseftriaksoonile.  
Üks viaal sisaldab 166 mg (7,2 mmol) naatriumi.

INN. *Ceftriaxonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

1 g: Süste-/infusioonilahuse pulber.  
2 g: Infusioonilahuse pulber  
Valge kuni kollakas kristalliline pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ceftriaxone MIP on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, sealhulgas ajalistel vastsündinutel (alates sünnist):

- bakteriaalne meningiit;
- olmetekkene pneumoonia;
- haiglatekkene pneumoonia;
- äge keskkõrvapõletik;
- kõhuõõne infektsioonid;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh põelonefriit);
- luude ja liigeste infektsioonid;
- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid;
- gonorröa;
- süüfilis;
- bakteriaalne endokardiit.

Ceftriaxone MIP'i võib kasutada:

- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemiste raviks täiskasvanutel;
- puukborrelioosi (varane (II staadium) ja hiline (III staadium)) raviks täiskasvanutel ja lastel, sealhulgas vastsündinutel alates 15 päeva vanusest;
- operatsioonikoha infektsioonide preoperatiivseks profülaktikaks;
- neutropeeniaga patsientide raviks, kelle palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni;
- patsientide raviks, kellel esineb või arvatakse, et esineb baktereemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Ceftriaxone MIP'i tuleb manustada koos teiste antibakteriaalsete ainetega juhul, kui osad võimalikud haigustekitajad võivad mitte kuuluda tseftriaksooni toimespektrisse (vt lõik 4.4).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Annus sõltub infektsiooni raskusest, tundlikkusest, asukohast ja tüübist ning patsiendi vanusest ning maksa ja neerude funktsioonist.

Allpool tabelites soovitatud annused on vastavate näidustuste puhul üldiselt soovitatavad annused. Eriti rasketel juhtudel tuleb kaaluda soovitusliku vahemiku suurimate annuste kasutamist.

### Täiskasvanud ja üle 12 aasta vanused lapsed ( $\geq 50$ kg)

| Tseftriaksooni annus* | Ravi sagedus**    | Näidustused   |
|-----------------------|-------------------|---|
| 1...2 g               | Üks kord ööpäevas | Olmetekkene pneumoonia  |
|                       |                   | Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine   |
|                       |                   | Kõhuõõne infektsioonid  |
|                       |                   | Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit)  |
| 2 g                   | Üks kord ööpäevas | Haiglatekkene pneumoonia  |
|                       |                   | Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid   |
|                       |                   | Luude ja liigeste infektsioonid   |
| 2...4 g               | Üks kord ööpäevas | Arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist põhjustatud Palavikuga neutropeeniliste patsientide ravi |
|                       |                   | Bakteriaalne endokardiit  |
|                       |                   | Bakteriaalne meningiit  |

\* Dokumenteeritud baktereemia korral tuleb kaaluda soovitatava annusevahemiku suurimate annuste kasutamist.

\*\* 2 g ületavate ööpäevaste annuste puhul võib kaaluda kaks korda ööpäevas (12-tunnise intervalliga) manustamist.

Näidustused täiskasvanutel ja üle 12 aasta vanustel lastel ( $\geq 50$  kg), mis vajavad erilisi annustamisskeeme:

### Äge keskkõrvapõletik

Võib manustada ühekordse annusena 1...2 g Ceftriaxone MIP'i intramuskulaarselt.

Piiratud andmete kohaselt võib Ceftriaxone MIP olla raskelt haigel patsiendil või pärast eelneva ravi ebaõnnestumist efektiivne, kui seda manustada intramuskulaarselt annuses 1...2 g ööpäevas 3 päeva.

### Operatsioonikoha infektsioonide preoperatiivne profülaktika

2 g ühekordse operatsioonieelse annusena.

### Gonorröa

500 mg ühekordse intramuskulaarse annusena.

### Süüfilis

Üldiselt soovitatavad annused on 500 mg ... 1 g üks kord ööpäevas, mida suurendatakse neurosüüfilise korral 2 g-ni üks kord ööpäevas, ravi kestus 10...14 päeva. Annustamissoovitused süüfilise (sh neurosüüfilise) korral põhinevad piiratud andmetel. Tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

### Dissemineeritud puukborrelioos ehk Lyme'i tõbi (varane (II staadium) ja hiline (III staadium))

2 g üks kord ööpäevas 14...21 päeva. Soovitused ravi kestuse suhtes varieeruvad ning tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

## Lapsed

*Vastsündinud, imikud ja lapsed vanuses 15 päeva kuni 12 aastat (< 50 kg)*

Lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem tuleb kasutada täiskasvanute tavalist annust.

| <b>Tseftriaksooni annus*</b> | <b>Ravi sagedus**</b> | <b>Näidustused</b>  |
|------------------------------|-----------------------|---|
| 50...80 mg/kg                | Üks kord ööpäevas     | Kõhuõõne infektsioonid  |
|                              |                       | Kusetee tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit)  |
|                              |                       | Olmetekkene pneumoonia  |
|                              |                       | Haiglatekkene pneumoonia  |
| 50...100 mg/kg<br>(max 4 g)  | Üks kord ööpäevas     | Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid   |
|                              |                       | Luude ja liigete infektsioonid  |
|                              |                       | Arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist põhjustatud palavikuga neutropeeniliste patsientide ravi |
| 80...100 mg/kg<br>(max 4 g)  | Üks kord ööpäevas     | Bakteriaalne meningiit  |
| 100 mg/kg<br>(max 4 g)       | Üks kord ööpäevas     | Bakteriaalne endokardiit  |

\* Dokumenteeritud baktereemia korral tuleb kaaluda soovitusliku annusevahemiku suurimate annuste kasutamist.

\*\* 2 g ületavate ööpäevaste annuste puhul võib kaaluda kaks korda ööpäevas (12-tunnise intervalliga) manustamist.

Näidustused vastsündinutel, imikutel ja lastel vanuses 15 päeva kuni 12 aastat (< 50 kg), mis vajavad erilisi annustamisstrateegiaid:

### Äge keskkõrvapõletik

Ägeda keskkõrvapõletiku esmaseks raviks võib manustada Ceftriaxone MIP'i ühekordse annuse 50 mg/kg intramuskulaarselt. Piiratud andmete kohaselt võib Ceftriaxone MIP olla raskelt haigel lapsel või pärast esmase ravi ebaõnnestumist efektiivne, kui seda manustada intramuskulaarses annuses 50 mg/kg ööpäevas 3 päeva.

Operatsioonikoha infektsioonide preoperatiivne profülaktika  
50...80 mg/kg ühekordse operatsioonieelse annusena.

### Süüfilis

Üldiselt soovitatavad annused on 75...100 mg/kg (max 4 g) üks kord ööpäevas 10...14 päeva. Annustamissoovitused süüfilise (sh neurosüüfilise) korral põhinevad väga piiratud andmetel. Tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Dissemineeritud puukborrelioos ehk Lyme'i tõbi (varane (II staadium) ja hiline (III staadium))  
50...80 mg/kg üks kord ööpäevas 14...21 päeva. Soovitused ravi kestuse suhtes varieeruvad ning tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

### *Vastsündinud vanuses 0...14 päeva*

Ceftriaxone MIP on vastunäidustatud enneaegsetele vastsündinutele kuni korrigeeritud (postmenstruaalse) vanuseni vähem kui 41 nädalat (gestatsioonivanus + kalendaarne vanus).

| Tseftriaksooni annus* | Ravi sagedus      | Näidustused   |
|-----------------------|-------------------|---|
| 20...50 mg/kg         | Üks kord ööpäevas | Kõhuõõne infektsioonid  |
|                       |                   | Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid   |
|                       |                   | Kusetee tüsistunud infektsioonid (sh põelonefriit)  |
|                       |                   | Olmetekkene pneumoonia  |
|                       |                   | Haiglatekkene pneumoonia  |
|                       |                   | Luude ja liigeste infektsioonid   |
| 50 mg/kg              | Üks kord ööpäevas | Arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist põhjustatud palavikuga neutropeeniliste patsientide ravi |
|                       |                   | Bakteriaalne meningiit  |
|                       |                   | Bakteriaalne endokardiit  |

\* Dokumenteeritud baktereemia korral tuleb kaaluda soovitusliku annusevahemiku suurimate annuste kasutamist.

Mitte ületada maksimaalset ööpäevast annust 50 mg/kg.

Näidustused vastündinutel vanuses 0...14 päeva, mis vajavad erilisi annustamisskeeme:

Äge keskkõrvapõletik

Ägeda keskkõrvapõletiku esmaseks raviks võib manustada Ceftriaxone MIP'i intramuskulaarse annuse 50 mg/kg ühekordselt.

Operatsioonikoha infektsioonide preoperatiivne profülaktika

20...50 mg/kg ühekordse operatsioonieelse annusena.

Süüfilis

Üldiselt soovitatav annus on 50 mg/kg üks kord ööpäevas 10...14 päeva. Annustamissoovitused süüfilise (sh neurosüüfilise) korral põhinevad väga piiratud andmetel. Tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Ravi kestus

Ravi kestus oleneb haiguse kulust. Nagu antibiootikumravi korral tavaliselt, tuleb tseftriaksooni manustamist jätkata 48...72 tundi pärast palaviku kadumist või bakterite tõestatud eradikatsiooni.

Eakad

Täiskasvanutele soovitatud annuseid ei ole vaja eakatel muuta, kui nende neerude ja maksa funktsioon on rahuldav.

Maksafunktsiooni häirega patsiendid

Olemasolevate andmete põhjal ei ole kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse korral annuseid vaja muuta, kui neerufunktsioon on normaalne.

Raske maksakahjustusega patsientide kohta uuringute andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja tseftriaksooni annuseid vähendada, kui maksafunktsioon on normaalne. Ainult enneaegsetel neerupuudulikkusega imikutel (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) ei tohi ületada tseftriaksooni annust 2 g ööpäevas .

Dialüüsi saavatele patsientidele ei ole dialüüsi järgsete lisaannuste manustamine vajalik. Tseftriaksooni ei saa eemaldada peritoneaal- ega hemodialüüsiga. Ohutust ja ravitoimet on soovitatav hoolikalt kliiniliselt jälgida.

Raske maksa- ja neerukahjustusega patsiendid

Kui patsiendil on nii raske neeru- kui ka maksafunktsiooni kahjustus, on soovitatav ravi ohutust ja mõju hoolikalt kliiniliselt jälgida.

### Manustamisviis

Ceftriaxone MIP'i võib manustada intravenoosse infusioonina vähemalt 30 minuti jooksul (eelistatud manustamistee) või aeglase intravenoosse süstena 5 minuti jooksul või sügava intramuskulaarse süstena. Intravenoosne vahelduv süst tuleb manustada 5 minuti jooksul eelistatavalt suurematesse veenidesse. Imikutele ja lastele vanuses kuni 12 aastat tuleb 50 mg/kg või suuremaid intravenoosseid annuseid manustada infusioonina. Vastsündinutele tuleb intravenoosseid annuseid manustada 60 minuti jooksul, et vähendada bilirubiinentsefalopaatia riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Intramuskulaarseid süste tuleb manustada suhteliselt suure lihase keskossa ja samasse süstekohta mitte rohkem kui 1 g. Intramuskulaarset manustamist tuleb kaaluda juhul, kui intravenoosne manustamine ei ole võimalik või ei sobi patsiendile. Suuremad kui 2 g annused tuleb manustada intravenoosselt.

Kui lahustina kasutatakse lidokaiini, ei tohi saadavat lahust mitte kunagi intravenoosselt manustada (vt lõik 4.3). Tutvuge lidokaiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Tseftriaksoon on vastunäidustatud vastsündinutele ( $\leq 28$  elupäeva), kes vajavad (või eeldatavalt vajavad) ravi kaltsiumi sisaldavate intravenoossete lahustega (sh kaltsiumi sisaldavad püsiinfusioonid, nt parenteraalne toitmine), sest tseftriaksoonkaltsium võib sadestuda (vt lõik 4.3).

Kaltsiumi sisaldavaid lahjendeid (nt Ringeri või Hartmanni lahus) ei tohi kasutada tseftriaksooni vialide manustamiskõlblikuks muutmiseks ega intravenoosse valmislahuse edasiseks lahjendamiseks, sest võib tekkida sade. Tseftriaksoonkaltsium võib sadestuda ka tseftriaksooni manustamisel koos kaltsiumi sisaldavate lahustega sama veenitee kaudu. Seetõttu ei tohi tseftriaksooni segada kokku kaltsiumi sisaldavate lahustega ega ka samaaegselt manustada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 6.2).

Operatsioonikoha infektsioonide preoperatiivseks ennetamiseks tuleb tseftriaksooni manustada 30...90 minutit enne operatsiooni.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus tseftriaksooni või mõne teise tsefalosporiini suhtes.

Varasem raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon) ükskõik millist muud tüüpi beetalaktaamide rühma kuuluva antibakteriaalse aine suhtes (penitsilliinid, monobaktaamid ja karbapeneemid).

Tseftriaksoon on vastunäidustatud:

enneaegsetele vastsündinutele kuni postmenstruaalse vanuseni 41 nädalat (gestatsioonivanus + kalendaarne vanus).

ajalistele vastsündinutele (kuni 28 päeva vanused):

- hüperbilirubineemia, kollatõve, hüpoalbumineemia või atsidoosi korral, sest neil juhtudel võib bilirubiini seondumine olla häirunud\*;
  - kui nad vajavad (või eeldatavalt vajavad) intravenoosset kaltsiumiravi või kaltsiumi sisaldavaid infusioone – kaasneb tseftriaksoonkaltsiumisoola sadestumise risk (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 6.2).
- \* *In vitro* uuringute kohaselt võib tseftriaksoon tõrjuda bilirubiini välja selle seerumi-albumiiniga seondumiskohtadelt, mis võib tekitada neil patsientidel bilirubiinentsefalopaatia riski.

Lidokaiini kasutamisel lahustina tuleb enne tseftriaksooni intramuskulaarset süstimist välistada lidokaiini vastunäidustused (vt lõik 4.4). Vt lidokaiini ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud teavet, eelkõige vastunäidustusi.

Lidokaiini sisaldavaid tseftriaksooni lahuseid ei tohi mitte kunagi manustada intravenoosselt.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Sarnaselt kõikidele beetalaktaamide rühma kuuluvatele antibakteriaalsetele ainetele, on tekkinud tõsiseid ja vahel ka surmaga lõppevaid ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8). Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb ravi tseftriaksooniga kohe katkestada ja alustada vastavaid

erakorralise ravi meetmeid. Enne ravi alustamist tuleb määrata kindlaks, kas patsiendil on varem olnud ülitundlikkusreaktsioone tseftriaksooni, teiste tsefalosporiinide või muud tüüpi beetalaktaamide suhtes. Kui patsiendil on varem tekkinud kergemaid ülitundlikkusreaktsioone teiste beetalaktaamide suhtes, tuleb tseftriaksooni manustamisel olla ettevaatlik.

Teatatud on rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest (Stevensi-Johnsoni sündroom või Lyelli sündroom / toksiline epidermaalnekroolüüs); nende nähtude sagedus ei ole siiski teada (vt lõik 4.8).

#### Koostoime kaltsiumi sisaldavate preparaatidega

Kuni ühe kuu vanustel enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel on kaltsiumtseftriaksooni sadestumisel kopsudesse ja neerudesse tekkinud surmaga lõppenud reaktsioone. Vähemalt üks neist oli saanud tseftriaksooni ja kaltsiumi eri aegadel ja erinevate veeniteede kaudu. Olemasolevate teaduslike andmete kohaselt on tõestatud intravaskulaarse sadestumise juhtudest teatatud ainult vastsündinute kohta, keda raviti tseftriaksooni ja kaltsiumi sisaldavate lahustega või muude kaltsiumi sisaldavate toodetega. *In vitro* uuringute kohaselt on vastsündinutel suurem tseftriaksoonkaltsiumi sadestumise risk kui teistel vanuserühmadel.

Mitte üheski vanuses patsientidel ei tohi tseftriaksooni segada kokku ega manustada samaaegselt kaltsiumi sisaldavate intravenoossete lahustega, ka mitte erinevate infusiooniliinide ega erinevate veeniteede kaudu. Üle 28 päeva vanustele patsientidele võib tseftriaksooni ja kaltsiumit sisaldavaid lahuseid aga manustada järjestikku, kui kasutatakse erinevaid veeniteid või kui infusiooniliini vahetatakse või loputatakse infusioonide vahel põhilikult füsioloogilise soolalahusega, et vältida sadestumisi. Kui patsient vajab pidevat infusiooni kaltsiumi sisaldavate parenteraalsete täistoitelahustega, peaksid tervishoiutöötajad kaaluma alternatiivse antibakteriaalse ravi kasutamist, millega sellist sadestumisriski ei kaasne. Kui pidevat toitmist vajavatel patsientidel peetakse vajalikuks kasutada tseftriaksooni, võib manustada parenteraalseid täistoitelahuseid samaaegselt tseftriaksooniga, kuid eri infusiooniliinide kaudu erinevatesse kohtadesse. Alternatiivselt võib parenteraalse toitelahuse infusiooni tseftriaksooni manustamise ajaks peatada ja infusioonitee enne lahuse vahetamist loputada (vt lõigud 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

#### Lapsed

Ceftriaxone MIP'i ohutus ja efektiivsus vastsündinutel, imikutel ja lastel lõigus "Annustamine ja manustamisviis" kirjeldatud annuste kasutamisel on tõestatud (vt lõik 4.2). Uuringute kohaselt võib tseftriaksoon sarnaselt osade teiste tsefalosporiinidega tõrjuda bilirubiini selle seondumiskohtadelt seerumialbumiinile välja.

Ceftriaxone MIP on vastunäidustatud enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel, sest kaasneb bilirubiinentsefalopaatia tekkerisk (vt lõik 4.3).

#### Immuunvahendatud hemolüütiline aneemia

Tsefalosporiini rühma kuuluvaid antibakteriaalseid aineid (sealhulgas Ceftriaxone MIP) kasutavatel patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hemolüütilist aneemiat (vt lõik 4.8). Ravi ajal Ceftriaxone MIP'iga on nii täiskasvanutel kui ka lastel tekkinud raskeid, sealhulgas surmaga lõppenud hemolüütilise aneemia juhtumeid.

Kui patsiendil tekib tseftriaksooni kasutamise ajal aneemia, tuleb kaaluda tsefalosporiiniga seotud aneemia diagnoosimist ja katkestada tseftriaksooni kasutamine kuni põhjus on teada

#### Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi ajal tuleb regulaarsete intervallide järel teha täisvereanalüüs.

#### Koliit / mittetundlike mikroorganismide ülekasv

Antibakteriaalsete ainetega seotud koliiti ja pseudomembranooset koliiti on tekkinud peaaegu kõikide antibakteriaalsete ainete, sealhulgas tseftriaksooni kasutamisel. Selle raskusaste võib ulatuda kergest eluohtlikuni. Seetõttu on tähtis kaaluda nimetatud diagnoosi patsientidel, kellel tekib tseftriaksooni manustamise ajal või järel kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Kaaluda tuleb ravi katkestamist tseftriaksooniga ja *Clostridium difficile* spetsiifilise ravi manustamist. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi anda. Sarnaselt teistele antibiootikumidele võib tekkida superinfektsioone mittetundlike mikroorganismidega.

### Raske neeru- ja maksapuudulikkus

Raske neeru- ja maksapuudulikkuse korral on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine, et tagada ohutus ja ravimi toime (vt lõik 4.2).

### Seroloogiliste analüüside kõrvalekalded

Ceftriaxone MIP võib mõjutada Coombsi teste, sest võib põhjustada valepositiivsete testitulemuste saamist. Ceftriaxone MIP võib anda ka galaktoseemia kohta valepositiivseid testitulemusi (vt lõik 4.8). Uriini glükoosisisalduse määramisel mitteesümaatiliste meetoditega võidakse saada valepositiivseid tulemusi. Ravi ajal Ceftriaxone MIP'iga tuleb määrata uriini glükoosisisaldus ensümaatilisel (vt lõik 4.8).

### Naatrium

Üks gramm Ceftriaxone MIP'i sisaldab 3,6 mmol naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

### Antibakteriaalne spekter

Tseftriaksooni antibakteriaalse aktiivsuse spekter on piiratud ning see ravim ei pruugi sobida teatud tüüpi infektsioonide korral ainsa ravimina, v.a kui haigustekitaja on juba kinnitust leidnud (vt lõik 4.2). Polümikroobsete infektsioonide korral, kui oletatavate patogeenide hulgas on tseftriaksooni suhtes resistentseid organisme, tuleb kaaluda täiendava antibiootikumi kasutamist.

### Lidokaiini kasutamine

Kui lahustina kasutatakse lidokaiinilahust, võib tseftriaksooni lahuseid manustada ainult lihasesiseselt. Enne kasutamist tuleb tutvuda lidokaiini ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud vastunäidustuste, hoiatuste ja muu asjakohase teabega (vt lõik 4.3). Lidokaiini lahust ei tohi kunagi manustada intravenoosselt.

### Sapiteede litiaas

Kui ultraheliuuringul on näha varje, tuleb kaaluda kaltsiumtseftriaksooni sadestumise võimalust. Sapipõie ultraheliuuringul on leitud ekslikult sapikivideks peetud varje sagedamini, kui tseftriaksooni annused on olnud 1 g päevas ja rohkem. Eriti ettevaatlik tuleb olla laste puhul. Pärast tseftriaksoonravi lõpetamist sadestused kaovad. Sümptomaatilisi kaltsiumtseftriaksooni sadestusi on olnud harva. Neil juhtudel on arstil soovitatav kasutada mittekirurgilist konservatiivset ravi ja kaaluda ravi katkestamist tseftriaksooniga, lähtudes konkreetsest riski ja kasu suhtest (vt lõik 4.8).

### Sapistaas

Ceftriaxone MIP'iga ravitavatel patsientidel on ilmnenud pankreatiidi juhte, mis võivad olla sapiteede obstruktsiooniga (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidel oli ka teisi riskifaktoreid sapistaasi ja -ummistuste tekkeks, nt eelnev tugev ravi, raske haigus ja täielik parenteraalne toitmine. Pole välistatud, et sapisademe vallandav või soodustav mõju on seotud Ceftriaxone MIP'iga.

### Neerukivid

Teatatud on neerukividest, mis kadusid pärast ravi lõpetamist tseftriaksooniga (vt lõik 4.8). Sümptomaatilistel juhtudel tuleb teha ultraheli-uuring. Kui patsiendil on olnud neerukivid või hüperkaltsiuria, peab arst kaaluma raviga seotud kasu ja riski suhet konkreetse juhu puhul.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kaltsiumi sisaldavate lahustitega (nt Ringeri lahus või Hartmanni lahus) ei tohi Ceftriaxone MIP'i pulbrit manustamiskõlblikuks muuta ega i.v. valmislahust edasi lahjendada, sest võib tekkida sade. Tseftriaksooni-kaltsiumi sade võib tekkida ka tseftriaksooni manustamisel koos kaltsiumi sisaldavate lahustega sama veenitee kaudu. Tseftriaksooni ei tohi manustada samaaegselt kaltsiumi sisaldavate intravenoossete lahustega, sealhulgas kaltsiumi sisaldavate püsiinfusioonidega, nagu parenteraalne toitmine Y-veenitee kaudu. Teistele patsientidele (v.a vastsündinud) võib manustada tseftriaksooni ja kaltsiumi sisaldavaid lahuseid järjestikku, kui infusioonide vahel loputatakse infusioonivoolikuid hoolikalt sobiva vedelikuga. Täiskasvanute ja vastsündinute nabaväädi vereplasma *in vitro* uuringud

näitasid, et vastsündinutel on tseftriaksooni-kaltsiumi sadestumise oht suurem (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ja 6.2).

Suukaudsete antikoagulantide samaaegsel kasutamisel võib suurened K-vitamiini vastane toime ja verejooksu oht. Soovitatav on rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) sage jälgimine ja K-vitamiini antagonistide annuse vastav kohandamine nii tseftriaksoonravi ajal kui pärast ravi (vt lõik 4.8).

Aminoglükosiidide ja tsefalosporiinide koos kasutamisega seotud toksilisuse riski kohta on vastuolulisi tõendeid. Sel juhul tuleb kliinilises praktikas hoolikalt järgida soovitusi aminoglükosiidide seerumitasemetete (ja neerufunktsiooni) jälgimise suhtes.

*In vitro* uuringutes on klooramfenikooli ja tseftriaksooni koos kasutamisel täheldatud antagonistlikke toimeid. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole teada.

Tseftriaksooni ja suukaudsete kaltsiumi sisaldavate toodete ega ka intramuskulaarse tseftriaksooni ja kaltsiumi sisaldavate (intravenoossete või suukaudsete) toodete vahel ei ole koostoimeid tekkinud.

Tseftriaksooniga ravitavatel patsientidel võib Coombsi test anda valepositiivseid tulemusi.

Sarnaselt teistele antibiootikumidele võib tseftriaksoon anda galaktoseemia kohta valepositiivseid tulemusi.

Ka uriini glükoosisisalduse määramisel mitteensümaatiliste meetoditega võidakse saada valepositiivseid tulemusi. Seetõttu tuleb tseftriaksoonravi ajal määrata uriini glükoosisisaldust ensümaatilisel meetodil.

Tseftriaksooni suurte annuste manustamisel samaaegselt tugevatoimeliste diureetikumidega (nt furosemiid) ei ole neerufunktsiooni halvenemist täheldatud.

Probenetsiidi samaaegne manustamine tseftriaksooni eritumist ei vähenda.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Tseftriaksoon läbib platsentaarbarjääri. Tseftriaksooni kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüo/loote arengule või peri- ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Tseftriaksooni võib manustada raseduse ajal ja eriti raseduse esimesel trimestril ainult juhul, kui selle kasu ületab kaasnevaid riske.

##### Imetamine

Tseftriaksoon eritub väikeses koguses rinnapiima, kuid tseftriaksooni raviannuste korral toimeid imetatavale imikule ei eeldata. Samas ei saa välistada kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsioonide tekkimise riski. Arvestada tuleb sensibilisatsiooni võimalusega. Rinnaga toitmise katkestamine või tseftriaksoonravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

##### Fertiilsus

Reproduktsiooniuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet meeste ega naiste fertiilsusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi ajal tseftriaksooniga võib tekkida kõrvaltoimeid (nt pearinglus), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Patsiendid peavad olema autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlikud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**



Tseftriaksooni kõige sagedamad kõrvaltoimed on eosinofiilia, leukopeenia, trombotsütopeenia, kõhulahtisus, nahalööve ja maksaensüümide aktiivsuse tõus.  
Tseftriaksooni kõrvaltoimete esinemissagedus on määratud kindlaks kliiniliste uuringute andmete põhjal.

Esinemissageduste liigitamisel on kasutatud järgmist jaotist:

väga sage ( $\geq 1/10$ )

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ )

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| Organsüsteemi klass                              | Sage  | Aeg-ajalt  | Harv                                    | Teadmata <sup>a</sup>  |
|--|---|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 |   | suguelundite seeninfektsioon                     | pseudo-membranoosne koliit <sup>b</sup> | superinfektsioon <sup>b</sup>  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | eosinofiilia<br>leukopenia,<br>trombotsütopeenia    | granulotsütopeenia,<br>aneemia,<br>koagulopaatia |   | hemolüütiline aneemia <sup>b</sup> ,<br>agranulotsütoos  |
| Immuunsüsteemi häired                            |   |  |   | anafülaktiline šokk,<br>anafülaktiline reaktsioon,<br>anafülaksialaadne reaktsioon,<br>ülitundlikkus <sup>b</sup>  |
| Närvisüsteemi häired                             |   | peavalu,<br>pearinglus                           |   | krambid  |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                   |   |  |   | vertiigo   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |   |  | bronhospasm                             |  |
| Seedetrakti häired                               | kõhulahtisus <sup>b</sup> ,<br>poolvedel väljaheide | iiveldus,<br>oksendamine                         |   | pankreatiit <sup>b</sup> ,<br>stomatiit,<br>keelepõletik   |
| Maksa ja sapiteede häired                        | maksaensüümide aktiivsuse tõus                      |  |   | sapipõie sadestused <sup>b</sup> ,<br>kernikterus  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | lööve   | kihelus  | nõgestõbi                               | Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>b</sup> ,<br>toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>b</sup> ,<br>multiformne erüteem,<br>äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos |
| Neerude ja kuseteede häired                      |   |  | hematuuria,<br>glükosuuria              | oliguuria,<br>sadestused neerudes (pöörduvad)  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    |   | flebiit,<br>valu süstekohal,<br>palavik          | turse,<br>külmavärinad                  |  |
| Uuringud   |   | vere kreatiniinitaseme                           |   | valepositiivne Coombsi test <sup>b</sup> ,   |

| Organsüsteemi klass | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata <sup>a</sup>   |
|---------------------|------|-----------|------|---|
|                     |      | tõus      |      | valepositiivne galaktoseemia test <sup>b</sup> , glükoositaseme määramise mitteensümaatilised meetodid valepositiivse tulemusega <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Turuletulekujärgsete teatiste põhjal. Kuna neist kõrvaltoimetest teatatakse vabatahtlikult ning teadmata suurusega populatsiooni kohta, ei ole nende esinemissagedust võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata ja seetõttu on märgitud kui „teadmata”.

<sup>b</sup> Vt lõik 4.4.

### Infektsioonid ja infestatsioonid

Pärast tseftriaksooni kasutamist tekkinud kõhulahtisus võib olla põhjustatud *Clostridium difficile*'st. Tuleb alustada sobivat ravi vedelike ja elektrolüütide taseme taastamiseks (vt lõik 4.4).

### Tseftriaksooni kaltsiumisoola sadestumine

Intravenoosse tseftriaksooni ja kaltsiumiga ravitud enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel (vanuses < 28 päeva) tekkis harva raskeid ja mõnel juhul surmaga lõppenud kõrvaltoimeid. Kopsudest ja neerudest leiti lahkamisel tseftriaksooni kaltsiumisoola sadestusi. Suur sadestuse tekkimise risk vastsündinutel tuleneb nende väikesest veremahust ja tseftriaksooni pikemast poolväärtusajast võrreldes täiskasvanutega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerudesse sadestumise juhtumeid on tekkinud eelkõige üle 3 aasta vanustel lastel, keda raviti kas suurte ööpäevaste annustega (nt  $\geq 80$  mg/kg ööpäevas) või annustega, mis ületasid 10 grammi, ning kellel oli ka muid riskifaktoreid (nt piiratud vedelikutarbimine või voodihaiged). Liikumisvõimetutel või dehüdreerunud patsientidel on sadestumise oht suurem. See näht võib olla sümptomaatiline või asümptomaatiline, põhjustada neerupuudulikkust ja anuuriat ning on pärast ravi lõpetamist tseftriaksooniga pöörduv (vt lõik 4.4).

Tseftriaksooni kaltsiumisoola sadestumist sapipõide on täheldatud peamiselt tavapärasest soovitatud annusest suurematega ravitud patsientidel. Lastel on prospektiivsed uuringud näidanud sadestumise esinemissageduse varieerumist intravenoosse kasutamise korral – mõnes uuringus üle 30%. Aeglase infusiooni korral (20...30 minutit) näib see esinemissagedus vähenevat. Tavaliselt on sadestused asümptomaatilised, kuid harvadel juhtudel on kaasnenumid ka kliinilisi sümptomeid, nagu valu, iiveldus ja oksendamine. Neil juhtudel on soovitatav rakendada sümptomaatilist ravi. Sadestused tseftriaksoonravi katkestamisel tavaliselt pöörduvad (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral võivad sümptomitena tekkida iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Tseftriaksooni kontsentratsioone ei ole võimalik vähendada hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsiga. Spetsiaalne antidoot puudub. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid, ATC-kood: J01DD04.

### Toimemehhanism

Tseftriaksoon pärsib bakterite rakuseina sünteesi pärast ühendumist penitsilliiniga seonduvate valkudega. Selle tagajärjel katkeb rakuseinte (peptidoglükaani) biosüntees, mis põhjustab bakterirakkude lüüsumist ja hävimist.

### Resistentsus

Bakterite resistentsust tseftriaksooni suhtes võivad põhjustada üks või mitu järgmistest mehhanismidest:

- hüdrolüüs beetalaktamaaside, sealhulgas laiema spektriga beetalaktamaaside, karbapenemaaside ja AmpC ensüümide toimel, mis võivad olla teatavates aeroobsetes gramnegatiivsetes bakteriliikides indutseeritud või stabiilselt derepresseeritud;
- penitsilliiniga seonduvate valkude vähenenud afiinsus tseftriaksooni suhtes;
- väliskesta läbitungimatus gramnegatiivsetele organismidele;
- bakterite väljavoolu pumbad.

### Tundlikkuse läved

EUCAST<sup>c</sup>i (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, antimikroobse tundlikkuse testimise Euroopa Komitee) kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) läved on järgmised:

| Patogeen   | Lahjendustest (MIK, mg/l) |             |
|--|---------------------------|-------------|
|  | Tundlik                   | Resistentne |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                          | ≤ 1                       | > 2         |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                         | a.                        | a.          |
| <i>Streptococcus</i> spp.<br>(rühmad A, B, C ja G) | b.                        | b.          |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                    | ≤ 0,5 <sup>c</sup>        | > 2         |
| Viridans-rühma <i>Streptococci</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      |
| Liikidega mitteseotud piirväärtused                | ≤ 1 <sup>d</sup>          | > 2         |

- Tsefoksitiini tundlikkusest tuletatud tundlikkus.
- Penitsilliini tundlikkusest tuletatud tundlikkus.
- Harva võib leida isolaate, millel tseftriaksooni MIK ületab tundlikkusläve. Kui neid leitakse, tuleb need uuesti testida ja kui need leiavad kinnitust, tuleb need saata referentslaborisse.
- Murdepunktid kehtivad intravenoosse ööpäevaannuse 1 g x 1 ja suure annuse, vähemalt 2 g x 1, korral.

### Teatavate patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Omandatud resistentsus võib valitud liikide puhul geograafiliselt ja ajas erineda, mistõttu on soovitatav omada resistentsuse kohta kohalikku teavet, seda eriti raskete infektsioonide ravimisel. Kui kohalik resistentsus muudab tseftriaksooni kasulikkuse vähemalt teatavat liiki infektsioonide suhtes küsitavaks, võib vajaduse korral küsida abi ekspertidelt.

|   |
|---|
| <b>Tavaliselt tundlikud liigid</b>  |
| <u>Grampositiivsed aeroobid</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> (tundlik metitsilliini suhtes) <sup>‡</sup><br><i>Staphylococcus</i> , koagulaasnegatiivsed (resistentsed metitsilliini suhtes) <sup>‡</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i> (A-rühm)<br><i>Streptococcus agalactiae</i> (B-rühm)<br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Viridans-rühma Streptococci</i><br><u>Gramnegatiivsed aeroobid</u><br><i>Borrelia burgdorferi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Haemophilus parainfluenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria gonorrhoea</i><br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Treponema pallidum</i> |
| <b>Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsuse probleem</b>  |
| <u>Grampositiivsed aeroobid</u><br><i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup><br><i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup><br><i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup><br><u>Gramnegatiivsed aeroobid</u><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup><br><i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Serratia marcescens</i>  |
| <u>Anaeroobid</u><br><i>Bacteroides</i> spp.<br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Clostridium perfringens</i>   |
| <b>Olemuselt resistentsed organismid</b>  |
| <u>Grampositiivsed aeroobid</u><br><i>Enterococcus</i> spp.<br><i>Listeria monocytogenes</i>  |
| <u>Gramnegatiivsed aeroobid</u><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   |
| <u>Muud:</u><br><i>Chlamydia</i> spp.<br><i>Chlamydophila</i> spp.<br><i>Mycoplasma</i> spp.<br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Ureaplasma urealyticum</i>   |

<sup>‡</sup> Kõik metitsilliini suhtes resistentsed stafülokokid on resistentsed tseftriaksooni suhtes.

<sup>+</sup> Vähemalt ühes regioonis resistentsuse määr >50%.

<sup>%</sup> ESBL-e produtseerivad tüved on alati resistentsed.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast tseftriaksooni 500 mg ja 1 g intravenoosse booluse manustamist on tseftriaksooni maksimaalsed sisaldused plasmas vastavalt ligikaudu 120 ja 200 mg/l. Pärast tseftriaksooni 500 mg, 1 g ja 2 g intravenooset infusiooni on tseftriaksooni sisaldused plasmas vastavalt ligikaudu 80, 150 ja 250 mg/l. Pärast intramuskulaarset süsti on tseftriaksooni keskmised maksimaalsed sisaldused plasmas ligikaudu poole väiksemad kui pärast samaväärsse annuse intravenooset manustamist. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas pärast ühekordset intramuskulaarset annust 1 g on ligikaudu 81 mg/l ja saavutatakse 2...3 tundi pärast manustamist.

Plasmakontsentratsiooni aja kõveraalne pindala pärast intramuskulaarset manustamist on sama, mis pärast samaväärsse annuse intravenooset manustamist.

### Jaotumine

Tseftriaksooni jaotusruumala on 7...12 l. Kudedes, sealhulgas kopsudes, südames, sapiteedes/maksas, mandlites, keskkõrvas ja nina limaskestas, luudes ja seljaajuvedelikus, pleura-, eesnäärme- ja sünoviaalvedelikus on kontsentratsioonid tunduvalt kõrgemad enamiku asjakohaste patogeenide suhtes minimaalsetest inhibeerivatest kontsentratsioonidest. Korduval manustamisel täheldatakse keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) 8...15% suurenemist; püsikontsentratsioon saavutatakse enamikul juhtudel 48...72 tunni jooksul, olenevalt manustamisviisist.

### Konkreetsetesse kudedesse tungimine

Tseftriaksoon läbib ajukelmed. Läbitungimine on kõige suurem, kui ajukelme on põletikuline. Bakteriaalse meningiidiga patsientidel moodustavad tseftriaksooni keskmised maksimaalsed kontsentratsioonid seljaajuvedelikus kuni 25% plasmasisaldusest võrreldes 2%-ga põletikuta ajukelmega patsientidel. Tseftriaksooni maksimaalsed kontsentratsioonid seljaajuvedelikus saavutatakse ligikaudu 4...6 tundi pärast intravenooset süsti. Tseftriaksoon läbib platsentaarbarjääri ja eritub vähestes kontsentratsioonides rinnapiima (vt lõik 4.6).

### Seondumine valkudega

Tseftriaksoon seondub pöörduvalt albumiiniga. Plasmakontsentratsioonidel alla 100 mg/l seondub plasmavalkudega ligikaudu 95%. Seondumine on küllastuv ja seonduv osa väheneb kontsentratsiooni suurenedes (kuni 85% plasmakontsentratsioonil 300 mg/l).

### Biotransformatsioon

Tseftriaksoon süsteemselt ei metaboliseeru, kuid soolefloora muundab selle inaktiivseteks metaboliitideks.

### Eritumine

Kogu tseftriaksooni (seondunud ja seondumata) plasmakliirens on 10...22 ml/min. Renaalne kliirens on 5...12 ml/min. 50...60% tseftriaksoonist eritub uriiniga muutumatul kujul, eelkõige glomeerulite filtratsiooni teel, ning 40...50% eritub muutumatul kujul sapiga. Kogu tseftriaksooni eliminatsiooni poolväärtusaeg täiskasvanutel on ligikaudu 8 tundi.

### Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel muutub tseftriaksooni farmakokineetika minimaalselt. Isegi raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel poolväärtusaeg pikeneb vaid veidi (vähem kui kahekordselt).

Poolväärtusaja suhteliselt tagasihoidlik pikenemine neerukahjustuse korral on seletatav valkude seonduvuse vähenemisega, millest tulenevalt suureneb kompensatoorselt mitterenaalne kliirens ja vastavalt suureneb kogu tseftriaksooni mitterenaalne kliirens.

Maksakahjustusega patsientidel tseftriaksooni eliminatsiooni poolväärtusaeg ei suurene, sest kompensatoorselt suureneb reaalne kliirens. Selle põhjus on ka tseftriaksooni vaba fraktsiooni suurenemine plasmas, mis soodustab ravimi üldise kliirensi paradoksaalset tõusu, nii et jaotusruumala suureneb selle üldkliirensiga paralleelselt.

### Eakad

Eakatel vanuses üle 75 aasta on keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tavaliselt kaks kuni kolm korda pikem kui noortel täiskasvanutel.

#### Lapsed

Vastsündinutel on tseftriaksooni poolväärtusaeg pikem. Alates sünnist kuni 14 päeva vanuseni võib vaba tseftriaksooni sisaldus veelgi suureneeda, mis on seletatav glomerulaarse filtratsiooni vähenemise ja valkudele seondumise muutustega. Lapseas on poolväärtusaeg lühem kui vastsündinutel või täiskasvanutel.

Kogu tseftriaksooni plasmakliirens ja jaotusruumala on vastsündinutel, imikutel ja lastel suurem kui täiskasvanutel.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tseftriaksooni farmakokineetika on mittelineaarne ja kõik põhilised farmakokineetilised näitajad (välja arvatud eliminatsiooni poolväärtusaeg) on annusest sõltuvad, kui need põhinevad üldistel ravimi kontsentratsioonidel, suurenedes aeglasemalt kui annusega proportsionaalselt. Mittelineaarsus tuleneb plasmavalkudega seondumise küllastumisest ja seda täheldatakse seetõttu kogu plasma tseftriaksooni, kuid mitte vaba (seondumata) tseftriaksooni puhul.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Nagu teistegi beetalaktaamide puhul, näitab parimat korrelatsiooni *in vivo* efektiivsusega farmakokineetiline-farmakodünaamiline indeks. Tegemist on annustamisintervalli protsendiga, mille puhul püsib seondumata kontsentratsioon üksikute sihtliikide suhtes tseftriaksooni minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIK) kõrgem ( $st \%T > MIK$ ).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Loomkatsed on näidanud, et tseftriaksooni kaltsiumisoola suurte annuste korral moodustusid koerte ja ahvide sapipõies konkrementid ja sadestused, mis osutusid pöörduvateks. Loomkatsed ei näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ega genotoksilisust. Tseftriaksooni kantserogeensust ei ole uuritud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Puuduvad.

### **6.2 Sobimatus**

Kirjanduse andmete põhjal ei sobi tseftriaksoon kokku amsakriini, vankomütsiini, flukonasooli ega aminoglükosiididega.

Tseftriaksooni sisaldavaid lahuseid ei tohi segada teiste ainetega ega neile lisada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Tseftriaksooni viaalide sisu manustamiskõlblikuks muutmisel ega manustamiskõlblikuks muudetud viaali sisu edasilahjendamisel intravenoosseks manustamiseks ei sobi kaltsiumi sisaldavad lahjendid (nt Ringeri või Hartmanni lahus), sest võib tekkida sade.

Tseftriaksooni ei tohi kaltsiumi sisaldavate lahustega (sealhulgas täieliku parenteraalse toitmise lahustega) segada ega nendega samaaegselt manustada (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

#### Valmislahuse kõlblikkusaeg

Valmislahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tundi temperatuuril 25°C ja 48 tundi temperatuuril 2...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada

kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitustingimusi vt lõik 6.3. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ceftriaxone MIP tarnitakse 50 ml värvitust klaasist viaalides, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga, mis on kaetud alumiiniumist klõpskaanega. Viaalid sisaldavad valget kuni kollakat kristalset pulbrit.

Ceftriaxone MIP 1 g viaal sisaldab 1193 mg tseftriaksoonnaatriumi kuiva pulbrina, mille kogus vastab 1000 mg tseftriaksoonile.

Ceftriaxone MIP 2 g viaal sisaldab 2386 mg tseftriaksoonnaatriumi kuiva pulbrina, mille kogus vastab 2000 mg tseftriaksoonile.

Pakendi suurus: pakendis 1, 5 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Viaali sisu tuleb enne patsiendile manustamist muuta manustamiskõlblikuks. Ettenähtud kontsentratsiooniga lahuse valmistamiseks vajamineva lahuse kogus on olemas ravimi manustamisviisist. Intravenoosel manustamisel ei tohi kasutada infusioonisüsteemi, mis sisaldab või on sisaldanud kaltsiumi sisaldavaid vedelikke.

##### Lihasesisene süste

1 g Ceftriaxone MIP tuleb lahustada 3,5 ml 1% lidokaiinvesinikkloriidi lahuses. Lahust tuleb manustada sügava intramuskulaarse süstena tuharalihasesse. Lidokaiini lahuseid ei tohi manustada intravenoosselt.

##### Süstelahuse ettevalmistamine

1 g Ceftriaxone MIP lahustatakse 10 ml süstevees. Süstimise aeg peab olema vähemalt 2...4 minutit, süste tehakse otse veeni.

##### Infusioonilahuse ettevalmistamine

Ühe Ceftriaxone MIP 1 g / 2 g viaali sisu lahustatakse 40 ml sobiva lahusega (loetletud allpool).

Infusiooni kestvus peab olema vähemalt 30 minutit.

Enneaegsetele ja ajalistele vastündinutele ning imikutele vajaliku annuse võib manustada lühiajalise infusioonina. Selleks tuleb valmistada lahja süstelahus 5 ml süsteveega ja see omakorda lahjendada füsioloogilise naatriumkloriidi lahusega (9 mg/ml).

##### Lahuste sobivus intravenosseks manustamiseks

Lahuse valmistamiseks sobivad järgmised lahustid:

- süstevesi,
- 5% glükoosilahus,
- füsioloogiline naatriumkloriidi lahus.

Manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes. Lisage soovitatav kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja loksutada ettevaatlikult, kuni viaali sisu on täielikult lahustunud.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on valgest või kollakast kristalsest pulbrist saanud helekollase kuni merevaigukollase värvusega lahus.

Nagu kõiki parenteraalseid ravimeid, tuleb manustamiskõhlikuks muudetud lahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahust võib kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja praktiliselt osakestevaba.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Järelejäänud lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Saksamaa  
Telefon: 0049 (0) 6842 9609 0  
Faks: 0049 (0) 6842 9609 355

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

1 g: 803712  
2 g: 803812

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.12.2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.12.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2017