

EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	25 -03- 2014	Ref. SEB
Číslo: 4156	Přílohy:	

V Bruselu dne 21.3.2014
C(2014) 2045 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 21.3.2014

o registraci humánních léčivých přípravků „Rocephin a související názvy“, které obsahují účinnou látku „ceftriaxonum“, v rámci článku 30 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 21.3.2014

o registraci humánních léčivých přípravků „Rocephin a související názvy“, které obsahují účinnou látku „ceftriaxonum“, v rámci článku 30 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 23. leden 2014,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) V návaznosti na několik žádostí o registraci přípravků "Rocephin a související názvy" podaných v souladu se směrnicí 2001/83/ES přijaly členské státy rozdílná rozhodnutí o registraci těchto léčivých přípravků. Dne 16. únor 2012 předložila Evropská komise podle čl. 30 odst. 1 směrnice 2001/83/ES záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky.
- (3) Vědecké hodnocení výboru, jehož závěry jsou uvedeny v příloze II tohoto rozhodnutí, ukazuje, že rozdílná rozhodnutí členských států týkající se dotyčných léčivých přípravků by měla být harmonizována.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změny na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Článek 2

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 1 jsou založeny na souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci uvedených v příloze III.

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Článek 3

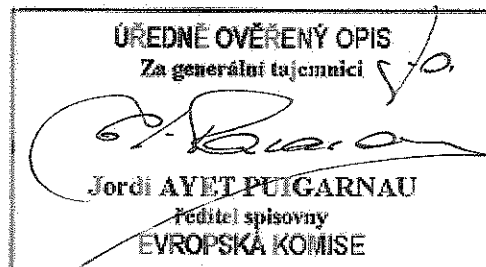
Při posuzování účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících „ceftriaxonum“, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

Článek 4

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 21.3.2014.

Za Komisi
Paola TESTORI COGGI
Generální ředitelka



8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

Příloha I

Seznam léčivého (léčivých) přípravku(ů), lékové formy, síly, způsoby podání, žadatelé, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Belgium	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Rocephine	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Belgium	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Rocephine	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro IM injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g
Belgium	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Rocephine	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro IV injekční roztok	Intravenózní podání	1 g
Denmark	Roche a/s Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre, Dánsko	Rocephalin	2 g	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Denmark	Roche a/s Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre, Dánsko	Rocephalin	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g
Denmark	Roche a/s Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre, Dánsko	Rocephalin	500 mg	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	500mg
Finland	Roche Oy Klovinpellontie 3 PL 12 02181 Espoo Finsko	Rocephalin cum lidocain	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Finland	Roche Oy Kloyinpellontie 3 PL 12 02181 Espoo Finsko	Rocephalin cum lidocain	500 mg	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	500mg
France	Roche 52 Boulevard du Parc 92521 NEUILLY SUR SEINE cedex France	Rocephine 1g/10 ml, powder and solvent for solution for injection (IV, SC)	1 g/10 ml	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání nebo subkutánní podání	1 g
France	Roche 52 Boulevard du Parc 92521 NEUILLY SUR SEINE cedex France	Rocephine 1 g/3.5 ml, powder and solvent for solution for injection (IM, SC)	1 g/3.5 ml	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání nebo subkutánní podání	1 g
France	Roche 52 Boulevard du Parc 92521 NEUILLY SUR SEINE cedex France	Rocephine 500 mg/2ml, powder and solvent for solution for injection (IM, SC)	500 mg/2 ml	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání nebo subkutánní podání	500 mg
France	Roche 52 Boulevard du Parc 92521 NEUILLY SUR SEINE cedex France	Rocephine 500 mg/5ml, powder and solvent for solution for injection (IV, SC)	500 mg/5 ml	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání nebo subkutánní podání	500 mg

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Germany	Roche Pharma AG Emil-Barell-Str. 1 79639 Grenzach-Wyhlen Německo	Rocephin zur Infusion 2 g	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Germany	Roche Pharma AG Emil-Barell-Str. 1 79639 Grenzach-Wyhlen Německo	Rocephin i.v. 1g	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání	1 g
Germany	Roche Pharma AG Emil-Barell-Str. 1 79639 Grenzach-Wyhlen Německo	Rocephin 500 mg	500 mg	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	500 mg
Greece	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str., Maroussi 15125, Attiki Řecko	Rocephin	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Greece	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str., Maroussi 15125, Attiki Řecko	Rocephin	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání	1 g
Greece	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str., Maroussi 15125, Attiki Řecko	Rocephin	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g
Hungary	Roche (Hungary) Ltd. Edison utca 1 Budaörs H-2040 Maďarsko	Rocephin	1 g	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání	1000 mg

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Hungary	Roche (Hungary) Ltd. Edison utca 1 Budaörs H-2040 Maďarsko	Rocephin	500 mg	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	500 mg
Hungary	Roche (Hungary) Ltd. Edison utca 1 Budaörs H-2040 Maďarsko	Rocephin	250 mg	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	250 mg
Iceland	Roche a/s Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre, Dánsko	Rocephalin	2 g	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Iceland	Roche a/s Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre, Dánsko	Rocephalin	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g
Ireland	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	1 g	Prášek pro injekční nebo infuzní roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g
Ireland	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro IM injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g
Italy	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Itálie	Rocefin	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Italy	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Itálie	Rocefin	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání	1 g
Italy	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Itálie	Rocefin	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g
Italy	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Itálie	Rocefin	500 mg	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	500 mg
Italy	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Itálie	Rocefin	250 mg	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	250 mg
Latvia	Roche Latvija SIA 8b G.Astras Street, Riga, LV1082, Lotyšsko	Rocephin 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	1 g	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Rocephine	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Rocephine	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro IV injekční roztok	Intravenózní podání	1 g
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Rocephine	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro IM injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Malta	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Malta	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	1 g	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g
Malta	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	250 mg	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	250mg
Netherlands	Roche Nederland B.V. Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden Nizozemsko	Rocephin 2 i.v.	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Netherlands	Roche Nederland B.V. Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden Nizozemsko	Rocephin 1 i.m.	1 g	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g
Netherlands	Roche Nederland B.V. Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden Nizozemsko	Rocephin 1 i.v.	1 g	Prášek pro injekční roztok	Intravenózní podání	1 g
Netherlands	Roche Nederland B.V. Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden Nizozemsko	Rocephin 0,5 i.v.	500 mg	Prášek pro injekční roztok	Intravenózní podání	500 mg

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Netherlands	Roche Nederland B.V. Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden Nizozemsko	Rocephin 0,25 i.m.	250 mg	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární podání	250 mg
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugalisko	Rocephin	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugalisko	Rocephin	1000 mg/10 ml	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání	1 g
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugalisko	Rocephin	1000 mg/3,5 ml	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugalisko	Rocephin	500 mg/2 ml	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	500 mg
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, Portugalisko	Rocephin	250 mg/ 2 ml	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	250 mg

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Romania	Roche România SRL Piața Presei Libere, Nr. 3-5, Clădirea City Gate-Turnul de Sud, Etajele 4A, 5 și 6, Sector 1, București, Rumunsko	Rocephin 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Sweden	Roche AB Box 47327 100 74 Stockholm Švédsko	Rocephalin	2 g	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	2 g
Sweden	Roche AB Box 47327 100 74 Stockholm Švédsko	Rocephalin	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g
Sweden	Roche AB Box 47327 100 74 Stockholm Švédsko	Rocephalin	1 g	Prášek a rozpuštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání	1 g
United Kingdom	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	2 g	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	2 g
United Kingdom	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	1 g	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	1 g
United Kingdom	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie	Rocephin	250 mg	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární nebo intravenózní podání	250 mg

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Rocephin a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Rocephin obsahuje ceftriaxon, cefalosporinovou antibakteriální látku působící in vitro proti řadě gram pozitivních a gram negativních bakterií. Přípravek Rocephin inhibuje bakteriální enzymy nutné pro syntézu buněčné stěny bakterií (syntézu peptidoglykanů), což vede k buněčné smrti.

Přípravek Rocephin je schválen v 19 členských státech EU s různými, na vnitrostátní úrovni schválenými souhrny údajů o přípravku. Přípravek Rocephin se podává parenterálně buď v intramuskulární injekci, v intravenózní injekci nebo infuzí. Léčivý přípravek je k dispozici v injekčních lahvičkách jako prášek pro injekční nebo infuzní roztok. Dostupné síly jsou 250 mg, 500 mg, 1 g a 2 g. Ne všechny síly jsou na trhu ve všech členských státech EU. Injekční lahvičky s rozpouštědlem obsahují buď sterilní vodu pro injekce, nebo 1% roztok hydrochloridu lidokainu.

Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím přijatým v členských státech ohledně registrace přípravku Rocephin a souvisejících názvů informovala Evropská komise Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o oficiálním přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, aby se vyřešily rozdíly ve vnitrostátně schválených informacích o přípravku vystavených k výše uvedeným přípravkům, což by vedlo k jejich sjednocení v celé EU.

Při přípravě harmonizovaných informací o přípravku zvažil držitel rozhodnutí o registraci stávající schválené souhrny údajů o přípravku ve všech členských státech EU, kde je registrace aktivní, dále zveřejněnou odbornou literaturu a souhrnné zkušenosti s bezpečností přípravku Rocephin, které jsou uvedeny v databázi bezpečnosti léčivých přípravků společnosti a zapracovány do příslušných bodů základních technických informací společnosti.

Závěry harmonizace odlišných bodů souhrnu údajů o přípravku jsou shrnuty níže.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Bakteriální meningitida

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvažil údaje z klinických studií a značné klinické zkušenosti s ceftriaxonem v léčbě meningitidy u dospělých i dětí a souhlasil se sjednocenou indikací přípravku proti „bakteriální meningitidě“.

Infekce dolních dýchacích cest (LRTI)

Současné pokyny vyžadují, aby byly indikace pokud možno konkrétní, protože je známo, že různé klinické stavy zahrnuté pod označením LRTI mají různou etiologii a mohou tudíž vyžadovat různou léčbu. Například skutečnost, zda byla pneumonie získána v nemocničním prostředí či nikoliv, se stala doplňujícím vodítkem pro určení patogenů podílejících se na této nemoci a vedla k definici pneumonie získané v nemocnici (nozokomiální pneumonie, HAP) a komunitní pneumonie (CAP).

- Komunitní pneumonie (CAP)

Ceftriaxon byl použit jako komparátor v několika nedávno provedených klinických studiích s novějšími antibakteriálními léčivými přípravky včetně ceftarolinu a ceftobiprolu. Studie uvádějí podobně vysokou úspěšnost režimů s ceftriaxonem i s komparátorem. Držitel rozhodnutí o registraci předložil také jednu pediatrickou studii, která zahrnovala 48 pacientů ve věku 2 měsíce až 5 let.

Celkově se výbor CHMP domnívá, že ceftriaxon, používaný jako komparátor v klinických studiích pro udělení registrace v EU, je vhodná látka k léčbě CAP u dospělých a dětí.

- Pneumonie získaná v nemocnici (HAP)

Celkově výbor CHMP usoudil, že důkazy pro podávání ceftriaxonu při léčbě HAP jsou dostatečné pro přijetí harmonizované indikace při zohlednění skutečnosti, že HAP je zahrnuta v indikacích LRTI nebo „pneumonie“, které jsou v současné době schváleny ve většině členských států.

- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (AECB)

Ceftriaxon je využitelný u případů AECB, přestože na podporu této indikace byla provedena pouze malá studie. Ceftriaxon má však své místo v situacích, kdy je nutná intravenózní léčba. Pro vyváženost výbor CHMP usoudil, že lze schválit indikaci „akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci“.

Nitrobřišní infekce (IAI)

Výbor CHMP uvedl, že většina klinických údajů čerpá ze studií označených jako komplikovaná IAI, ačkoli tyto studie zahrnovaly řadu nejrůznějších stavů. IAI byla nicméně přijata jako indikace ceftriaxonu, protože v definici komplikované IAI přibývají nesrovnalosti a řada lékařů tento pojem přestává uznávat. Kromě toho se v návrhu dodatku k *Pokynům pro hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* uvádí pouze IAI. Proto výbor CHMP usoudil, že je znění indikace IAI přijatelné.

Infekce močových cest (UTI) včetně pyelonefritidy

Výbor CHMP byl názoru, že celkově existuje dostatek údajů z randomizovaných kontrolovaných studií, které podporují indikaci k léčbě UTI (včetně pyelonefritidy). Nepředpokládá se, že by byla parenterální antibakteriální látka předepisována nebo vhodná u skutečně nekomplikovaných UTI. Proto výbor CHMP omezil indikaci na komplikované UTI včetně pyelonefritidy.

Infekce kostí a kloubů

Existují určité důkazy z klinických studií, které podporují indikaci k léčbě infekcí kostí a kloubů. Proto vzhledem k dostupným údajům a skutečnosti, že byl ceftriaxon schválen ve většině členských států k léčbě infekcí kostí a kloubů, souhlasí výbor CHMP s harmonizací indikace k léčbě: infekcí kostí a kloubů.

Infekce kůže a měkkých tkání (SSTI)

Vzhledem k dostupným údajům není antimikrobiální aktivita ceftriaxonu v indikaci nekomplikované SSTI považována u této látky za odpovídající. Existuje dostatek údajů pro sjednocení indikace ceftriaxonu u komplikované SSTI, protože předložené klinické údaje vyplývají převážně ze stavů označených jako komplikované SSTI. Proto výbor CHMP souhlasil s tímto navrhovaným zněním: „komplikované infekce kůže a měkkých tkání“.

Bakteriální endokarditida

Všechny údaje z klinických studií držitele rozhodnutí o registraci vycházejí z otevřených retrospektivních nebo observačních nekontrolovaných studií zahrnujících malý počet pacientů. Obecně dobrá penetrace do tkání, antibakteriální aktivita, farmakokinetická a farmakodynamická posouzení poskytují vědecké zdůvodnění pro podávání ceftriaxonu v léčbě bakteriální endokarditidy.

Bakteriémie

Z údajů předložených u různých indikací vyplývá, že do klinických studií byl zařazen dostatek pacientů s bakteriemií, což umožňuje dojít k závěru, že lze ceftriaxon podávat ve schválené indikaci, když je přítomna bakteriémie. Bylo uvedeno, že návrh indikace odpovídá znění, které již bylo dříve schváleno u podobných antibiotik.

Infekce s porušením obranných mechanismů

Návrh držitele rozhodnutí o registraci v tomto znění: „Infekce u pacientů s porušením obranných mechanismů“ byl považován za nedostatečně podložený údaji. Proto byla navržena revidovaná indikace, kterou výbor CHMP považuje za přijatelnou, v tomto znění: „Ceftriaxon lze použít při léčbě pacientů s neutropenií s horečkou, která byla zřejmě vyvolaná bakteriální infekcí“.

Akutní otitis media (AOM)

Kontrolované klinické studie přinášejí obecně důkazy, že je ceftriaxon účinný v léčbě AOM.

Profylaxe perioperačních infekcí

Důkazy o účinnosti ceftriaxonu v profylaxi perioperačních infekcí existují u několika typů operací, jako je například operace srdce, ortopedické operace, operace genitourinárního traktu a transuretrální resekce prostaty (TURP).

Gonorea, gonokoková artritida, gonokoková oční infekce

Bylo prokázáno, že ceftriaxon má dobrou klinickou účinnost v léčbě kapavky při podání léčby v jednorázové dávce. Výbor CHMP usoudil, že údaje nejsou dostatečné, aby opravňovaly k označení gonokokové artritidy a gonokokové oční infekce jako samostatných indikací, a proto byly tyto konkrétní indikace ze souhrnu údajů o přípravku vymazány.

Syfilis včetně neurosyfilis

Údaje, které dokládají účinnost ceftriaxonu při léčbě syfilidy, jsou pouze omezené. Údaje u pacientů s neurosyfilis jsou ještě omezenější. Po zvážení předložených údajů dospěl výbor CHMP k názoru, že ceftriaxon je v léčbě syfilis užitečný.

Lymeská borelióza

Ceftriaxon prokázal přínos u časně (2. stadium) i pozdní (3. stadium) diseminované lymeské boreliózy a je doporučen v současných klinických pokynech. Proto návrh držitele rozhodnutí o registraci přidat do znění této indikace 2. a 3. stadium nemoci považuje výbor CHMP za přijatelný.

Další indikace

Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci vymazat indikaci k léčbě sinusitidy, faryngitidy a prostatitidy z důvodu nedostatku průkazných klinických studií zkoumajících tyto nemoci. Byla vymazána indikace „purpura fulminans“, protože bylo dosaženo shody, že tento stav je projevem konkrétních infekcí, které jsou všechny již uvedeny na seznamu indikací.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučení ohledně dávkování bylo shrnuto do tabulky podle časování dávek pro každou indikaci v tomto rozdělení: dospělí a děti od 12 let (≥ 50 kg), novorozenci a děti ve věku od 15 dnů do 12 let (< 50 kg) a novorozenci ve věku do 14 dnů.

Přípravek Rocephin lze podávat v intravenózní infuzi po dobu nejméně 30 minut (upřednostňovaný způsob) nebo v pomalé intravenózní injekci trvající 5 minut nebo v hluboké intramuskulární injekci. Výbor CHMP zastával po dohodě s držitelem rozhodnutí o registraci názor, že údaje na podporu doporučení k subkutánnímu podání ceftriaxonu nejsou dostatečné.

Na základě předložených údajů byly u obou populací – mladších i starších dospělých – doporučeny stejné dávky za předpokladu, že nejsou podstatněji narušeny jaterní a renální funkce.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil studie, z nichž vyplývá, že farmakokinetika ceftriaxonu není významně narušena u pacientů s renální a jaterní poruchou, což jsou stavy, které mohou

komplikovat akutní infekce. Nicméně v případech závažné renální a jaterní poruchy bylo doporučeno soustavné klinické sledování účinnosti a bezpečnosti.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Je zjištěna nízká incidence zkřížené alergie mezi peniciliny a cefalosporiny 2. nebo 3. generace. Podávání ceftriaxonu však bylo vyloučeno, pokud je v anamnéze pacienta závažná bezprostřední reakce z přecitlivělosti na jakýkoli jinou beta-laktamovou látku nebo jakýkoli jiný cefalosporin.

Tento bod rovněž uvádí, že roztoky ceftriaxonu obsahující lidokain by se nikdy neměly podávat intravenózně.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V informaci o bakterii *C. difficile* a kolitidě spojené s podáváním antibiotik bylo změněno znění podle předchozí harmonizace postupů u beta-laktamáz v článku 30 tak, aby zahrnovaly reakce z přecitlivělosti a interakce s přípravky obsahujícími vápník. Přípravek Rocephin je kontraindikován u předčasně i v termínu narozených novorozenců, kterým hrozí vznik bilirubinové encefalopatie nebo jimž se podává intravenózní infuze s vápníkem.

V případě, že se jako rozpouštědlo používá roztok lidokainu, musí být roztok ceftriaxonu podán pouze v intramuskulární injekci.

Nežádoucí příhody jako cholelitiáza, cholestáza a nefrolitiáza, byly zařazeny se zkříženým odkazem na bod 4.8 (nežádoucí účinky).

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k dosažení souladu se směrnicí pro souhrn údajů o přípravku bylo tvrzení o inkompatibilitě s amsakrinem, vankomycinem, flukonazolem a aminoglykosidy (které je zahrnuto v CSP EU) přesunuto do bodu 6.2 (Inkompatibility).

Bylo odstraněno tvrzení o absenci interakce s alkoholem podobné disulfiramu, protože není dostatek důkazů, které by je vyloučily.

Na žádost CHMP byla přidána informace o interakcích léčivo-léčivo s antikoagulačními přípravky s doporučením, aby byl často sledován mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Tvrzení ohledně těhotenství naznačuje, že u lidí jsou pouze omezené zkušenosti, že studie se zvířaty nevykazují embryotoxický ani teratogenní účinek a že při podávání v těhotenství je nutná zvýšená opatrnost.

Bylo pozměněno znění týkající se kojení, které uvádějí skutečnost, že nelze vyloučit riziko průjmu a plísňových infekcí sliznic, a že z důvodu těchto účinků může být nutné přerušit kojení.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje, které prokazují, že dávky až 700 mg/kg ceftriaxonu neměly žádný významný vliv na fertilitu ani embryofetální vývoj, a provedené studie jsou považovány za odpovídající. Na základě těchto poznatků nebyly nařizeny žádné další revize.

Výbor CHMP považuje upravené znění za přijatelné.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Text navržený držitelem rozhodnutí o registraci byl přijat po drobné úpravě znění.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Údaje pro stanovení četnosti nežádoucích účinků na přípravek Rocephin byly zjištěny na základě klinických studií.

Držitel rozhodnutí o registraci přeřadil nežádoucí příhody, které nebyly ve studiích zjištěny, do dodatečné kategorie „Není známo“ a připojil vysvětlující poznámku pod čarou.

Do tabulkového souhrnu nežádoucích účinků v bodě 4.8 navrhovaného souhrnu údajů o přípravku byl přidán termín záchvatu v návaznosti na souhrnné přezkoumání příhod souvisejících se záchvaty během postupu spolupráce na pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) přípravku Rocephin.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na přípravek Rocephin jsou eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie, průjem, vyrážka a zvýšení jaterních enzymů.

Bod 4.9 – Předávkování

Výbor CHMP považoval za přijatelný text navržený držitelem rozhodnutí o registraci ohledně příznaků předávkování, kde se uvádí, že nevolnost, zvracení a průjem nelze zmírnit hemodialýzou ani peritoneální dialýzou a že neexistuje konkrétní protilátka. Je uvedeno, že v případě předávkování je nutné zahájit symptomatickou léčbu.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Byly předloženy informace o absorpci, distribuci, metabolismu a vylučování. Ceftriaxon je distribuován převážně do extracelulárního prostoru. Ceftriaxon nepodstupuje systémovou metabolizaci, ale je přeměňován střevní flórou na neaktivní metabolity. Ceftriaxon se vylučuje v nezměněné formě ledvinami (glomerulární filtrací) a žlučí. Poločas eliminace celkového ceftriaxonu činí u dospělých asi 8 hodin. Celková a renální plazmatická clearance (celkového, tj. volného plus vázaného na proteiny) ceftriaxonu je závislá na dávce, kdežto renální clearance volného ceftriaxonu nikoli.

Zahrnuty byly také zvláštní populace, konkrétně pacienti s renální a jaterní poruchou a pediatrická populace. Poločas se u starších osob prodlužuje a ve věku nad 75 let je průměrný poločas eliminace obvykle dvakrát až třikrát delší než u mladých dospělých osob. Jedná se však obecně o menší změny a snížení dávky se při uspokojivé funkci ledvin a jater nevyžaduje.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění pro bod 5.3 souhrnu údajů o přípravku týkající se relevantních neklinických údajů o přípravku Rocephin, které mohou být přínosné pro bezpečné klinické použití. Při zvážení dodatečných úprav, po nichž bude znění v souladu s doporučeními uvedenými v pokynu pro souhrn údajů o přípravku (2009), považuje výbor CHMP tento bod za přijatelný.

Příbalová informace

Pokud se změny v souhrnu údajů o přípravku týkají také uživatele, jsou zapracovány také do příbalové informace a schváleny výborem CHMP. Testování čitelnosti bylo provedeno na národní úrovni.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě výše uvedených skutečností považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik přípravku Rocephin a souvisejících názvů za příznivý a vyjádřil názor, že sjednocené dokumenty informací o přípravku mohou být schváleny.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,

- výbor vzal v úvahu zjištěné rozdíly u přípravku Rocephin a souvisejících názvů týkající se bodů upravujících terapeutické indikace, dávkování a způsob podání a rovněž zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci z dosavadních klinických studií, publikované odborné literatury a souhrnných zkušeností s bezpečností přípravku Rocephin podle uvedení v databázi bezpečnosti léků společnosti, odůvodňující navrhované sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci.

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Rocephin a souvisejících názvů (viz příloha I), jehož souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou součástí přílohy III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Poznámka:

Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou výsledkem referral procedury, která je platná v době rozhodnutí komise.

Informace o přípravku mohou být následně dle potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem aktualizovány kompetentními úřady členských států v souladu s procesy popsanými v kapitole 4, hlavy III, směrnice 2001/83/EC.

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek pro injekční roztok
[Viz Příloha I – doplň se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplň se na národní úrovni]

3. LÉKOVÁ FORMA

2 g prášek pro infuzní roztok
Prášek pro infuzní roztok
[Doplň se na národní úrovni]

2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Prášek pro injekční/infuzní roztok
[Doplň se na národní úrovni]

250 mg, 500 mg, 1 g prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
[Doplň se na národní úrovni]

250 mg prášek pro injekční roztok
Prášek pro injekční roztok
[Doplň se na národní úrovni]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rocephin je indikován k léčbě následujících infekcí dospělých a dětí, včetně donošených novorozenců (po narození):

- Bakteriální meningitida
- Komunitní pneumonie
- Nozokomiální pneumonie
- Akutní zánět středního ucha
- Nitrobřišní infekce
- Komplikované infekce močového ústrojí (včetně pyelonefritidy)
- Infekce kostí a kloubů
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- Gonorea
- Syfilis
- Bakteriální endokarditida

Rocephin lze použít:

- k léčbě akutní exacerbace chronické obstruktivní plicní nemoci u dospělých,
- k léčbě diseminované lymeské borreliózy (časné (stádium II) a pozdní (stádium III)) u dospělých a dětí včetně novorozenců od 15. dne věku,
- K předoperační profylaxi infekce v místě chirurgického zákroku

Při léčbě pacientů s neutropenií a horečkou, jejíž příčinou je pravděpodobně bakteriální infekce. Při léčbě pacientů s bakteriemií vzniklou v souvislosti se kteroukoli infekcí uvedenou výše nebo u níž je podezření na takovou souvislost.

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

Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Dospělí a děti starší 12 let (≥ 50 kg)

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

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

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

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

Akutní zánět středního ucha

Lze podat jednu intramuskulární dávku 1-2 g přípravku Rocephin. Omezené údaje nasvědčují, že v případě, kdy je pacient těžce nemocný nebo předchozí léčba selhala, může být přípravek Rocephin účinný při podávání intramuskulární dávky 1-2 g denně po dobu 3 dní.

Předoperační profylaxe infekcí místa chirurgického zákroku
2 g v jedné dávce před operací.

Gonorea

500 mg v jedné intramuskulární dávce.

Syfilis

Obvykle doporučené dávky jsou 500 mg-1 g jednou denně, u neurosyfilidy zvýšené na 2 g jednou denně po dobu 10-14 dní. Doporučené dávkování u syfilidy, včetně neurosyfilidy, je založeno na omezeném množství údajů. Rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

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

2 g jednou denně po dobu 14 až 21 dnů. Doporučené doby léčby jsou různé a rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

Pediatrická populace

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

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

Dávka ceftriaxonu*	Frekvence léčby**	Indikace
50-80 mg/kg	Jednou denně	Intraabdominální infekce
		Komplikované infekce močového ústrojí (včetně pyelonefritidy)
		Komunitní pneumonie
		Nozokomiální pneumonie
50-100 mg/kg (max. 4 g)	Jednou denně	Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
		Infekce kostí a kloubů
		Léčba pacientů s neutropenií a horečkou, pravděpodobně vzniklé v důsledku bakteriální infekce
80-100 mg/kg (max. 4 g)	Jednou denně	Bakteriální meningitida
100 mg/kg (max. 4 g)	Jednou denně	Bakteriální endokarditida

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

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

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

Akutní zánět středního ucha

V úvodu léčby akutního zánětu středního ucha lze podat jednu intramuskulární dávku přípravku Rocephin 50 mg/kg. Omezené údaje nasvědčují, že v případě, kdy je dítě těžce nemocné nebo úvodní léčba selhala, může být přípravek Rocephin účinný při podávání intramuskulární dávky 50 mg/kg denně po dobu 3 dní.

Předoperační profylaxe infekcí místa chirurgického zákroku

50-80 mg/kg v jedné dávce před operací.

Syfilis

Obvykle doporučované dávky jsou 75-100 mg/kg (max. 4 g) jednou denně po dobu 10-14 dní. Doporučené dávkování u syfilidy, včetně neurosyfilidy, je založeno na omezeném množství údajů. Rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

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

50-80 mg/kg jednou denně po dobu 14-21 dnů. Doporučené doby léčby jsou různé a rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

Novorozenci 0-14 dnů

Rocephin je kontraindikován u předčasně narozených novorozenců až do věku 41 týdnů od poslední menstruace (gestační věk + chronologický věk).

Dávka ceftriaxonu*	Frekvence léčby	Indikace
20-50 mg/kg	Jednou denně	Intraabdominální infekce
		Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
		Komplikované infekce močového ústrojí (včetně pyelonefritidy)
		Komunitní pneumonie
		Nozokomiální pneumonie
		Infekce kostí a kloubů
		Léčba pacientů s neutropenií a horečkou, pravděpodobně vzniklé v důsledku bakteriální infekce
50 mg/kg	Jednou denně	Bakteriální meningitida
		Bakteriální endokarditida

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

Maximální denní dávka 50 mg/kg se nemá překračovat.

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

Akutní zánět středního ucha

V úvodu léčby akutního zánětu středního ucha lze podat jednu intramuskulární dávku přípravku Rocephin 50 mg/kg.

Předoperační profylaxe infekcí místa chirurgického zákroku

20-50 mg/kg v jedné dávce před operací.

Syfilis

Obvykle doporučovaná dávka je 50 mg/kg jednou denně po dobu 10-14 dní. Doporučené dávkování u syfilidy, včetně neurosyfilidy, je založeno na omezeném množství údajů. Rovněž je třeba přihlížet k národním nebo místním doporučením.

Délka léčby

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

Starší pacienti

Dávkování doporučené pro dospělé není třeba u starších pacientů upravovat, pokud jsou jejich ledvinné a jaterní funkce uspokojivé.

Pacienti s poruchou funkce jater

Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky při mírné nebo středně závažné poruše funkce jater za předpokladu, že funkce ledvin není porušena.

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

U pacientů na dialýze není po dialýze potřebné podání doplňkové dávky. Ceftriaxon nelze odstranit peritoneální dialýzou ani hemodialýzou. Doporučuje se pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater a ledvin

U pacientů se závažnou ledvinou a jaterní dysfunkcí se doporučuje pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Rocephin lze podávat intravenózní infuzí po dobu alespoň 30 minut (preferovaný způsob podání), pomalou intravenózní injekcí po dobu 5 minut, nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Intravenózní intermitentní injekce se podává po dobu 5 minut nejlépe do větší žíly. Intravenózní dávky 50 mg/kg nebo vyšší se u kojenců a dětí ve věku do 12 let podávají infuzí. U novorozenců se intravenózní dávky podávají po dobu 60 minut, aby se snížilo potenciální riziko bilirubinové encefalopatie (viz body 4.3 a 4.4). Intramuskulární injekce se podávají hluboko do břiška relativně velkého svalu; do jednoho místa se nemá podávat více než 1 g. Pokud intravenózní způsob podání není možný, nebo je pro pacienta méně vhodný, je třeba zvážit intramuskulární podání. Intravenózní podání se má použít u dávek vyšších než 2 g.

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

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

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

V předoperační profylaxi infekcí místa chirurgického zákroku se ceftriaxon podává 30-90 minut před chirurgickým zákrokem.

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

4.3 Kontraindikace

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

Anamnéza závažné hypersenzitivity (např. anafylaktická reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamové antibakteriální látky (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy).

Podávání ceftriaxonu je kontraindikováno v následujících případech:

Předčasně narození novorozenci až do věku 41 týdnů od poslední menstruace (gestační věk + chronologický věk)*

Donošení novorozenci (do 28 dnů věku):

- s hyperbilirubinemií, žloutenkou, nebo s hypalbuminemií či acidózou, protože u těchto stavů je pravděpodobné narušení vazby bilirubinu*
- jestliže potřebují (nebo se předpokládá, že budou potřebovat) léčbu intravenózně podávaným vápníkem nebo infuzemi obsahujícími vápník, vzhledem k riziku precipitace ceftriaxonu s vápenatými solemi (viz body 4.4, 4.8 a 6.2).

* Studie *in vitro* prokázaly, že ceftriaxon může vytěsnit bilirubin z vazby na vazebná místa na sérovém albuminu, což vede k možnému riziku bilirubinové encefalopatie u těchto pacientů.

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

Roztoky ceftriaxonu obsahující lidokain nesmí být nikdy podány intravenózně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Stejně jako u všech beta-laktamových antibakteriálních látek byly hlášeny závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být léčba ceftriaxonem okamžitě ukončena a musí být okamžitě učiněna odpovídající neodkladná opatření. Před zahájením léčby musí být zjištěno, zda má pacient v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na ceftriaxon, na jiné cefalosporiny nebo na jakýkoli jiný typ beta-laktamových sloučenin. Při podávání ceftriaxonu pacientům s nezávažnou hypersenzitivitou na jiné beta-laktamové sloučeniny v anamnéze je nutná opatrnost.

Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (Stevens-Johnsonův syndrom nebo Lyellův syndrom/toxická epidermální nekrolýza); četnost těchto událostí však není známa (viz bod 4.8).

Interakce s přípravky obsahujícími vápník

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

U pacientů jakéhokoli věku nesmí být ceftriaxon mísen ani podáván současně s jakýmkoli intravenózními roztoky obsahujícími vápník, a to ani odlišnými infuzními linkami nebo do jiných míst infuze. U pacientů starších než 28 dní lze podávat ceftriaxon a roztoky obsahující vápník postupně, jeden po druhém, jestliže se použijí infuzní linky zavedené do různých míst nebo jestliže se infuzní linky mezi infuzemi vymění či důkladně propláchnou fyziologickým roztokem, aby nedocházelo k precipitaci. U pacientů, kteří potřebují kontinuální infuzi roztoků úplné parenterální výživy (TPN) obsahujících vápník, mohou zdravotníci zvážit alternativní antibakteriální léčbu, která není spojena s podobným rizikem precipitace. Jestliže je považováno za nezbytné podávání ceftriaxonu pacientům, kteří potřebují kontinuální parenterální výživu, lze roztoky TPN a ceftriaxon podávat současně, avšak odlišnými infuzními linkami a do jiných infuzních míst. Jinak lze infuzi roztoku TPN po dobu podávání infuze s ceftriaxonem zastavit a mezi roztoky propláchnout infuzní linky (viz body 4.3, 4.8, 5.2 a 6.2).

Pediatrická populace

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

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

Imunitně zprostředkovaná hemolytická anémie

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

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

Dlouhodobá léčba

Během dlouhodobé léčby je nutno pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz.

Kolitida/přerůstání necitlivých mikroorganismů

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

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

Závažná porucha funkce ledvin a jater

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

Interference se sérologickými testy

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

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

Sodík

Jeden gram přípravku Rocephin obsahuje 3,6 mmol sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Antibakteriální spektrum

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

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

Použití lidokainu

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

Cholelitiáza

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

Cholestáza

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

Urolitiáza

Byly hlášeny případy urolitiázy, která je reverzibilní po vysazení ceftriaxonu (viz bod 4.8). V symptomatických případech je třeba provést sonografii. Použití u pacientů s anamnézou urolitiázy nebo s hyperkalciurií má zvážit lékař na základě vyhodnocení rizik a přínosů v konkrétním případě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Roztoky pro ředění obsahující vápník, jako je např. Ringerův roztok nebo Hartmannův roztok, nesmí být používány k rekonstituci obsahu injekčních lahviček s přípravkem Rocephin ani k dalšímu ředění rekonstituovaného roztoku pro intravenózní podání, protože se může vytvořit precipitát. K precipitaci vápenaté soli ceftriaxonu může dojít i po mísení ceftriaxonu s roztoky obsahujícími vápník ve stejné lince pro intravenózní podání. Ceftriaxon nesmí být podáván současně s intravenózními roztoky obsahujícími vápník, včetně kontinuálních infuzí obsahujících vápník, jako je například parenterální výživa podávaná přes Y spojku. U jiných pacientů než u novorozenců však mohou být ceftriaxon a roztoky obsahující vápník podávány postupně, jeden po druhém, pokud se infuzní linky mezi infuzemi důkladně propláchnou kompatibilní tekutinou. Studie *in vitro* s použitím plazmy dospělých a plazmy z pupečnickové krve novorozenců prokázaly, že u novorozenců je zvýšené riziko precipitace vápenaté soli ceftriaxonu (viz body 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 a 6.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

Souběžné podávání probenecidu nesnižuje vylučování ceftriaxonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Ceftriaxon se v nízkých koncentracích vylučuje do lidského mateřského mléka, nepředpokládá se však žádný účinek terapeutických dávek ceftriaxonu na kojené děti. Nelze však vyloučit riziko průjmu a plísňových infekcí sliznic. Rovněž je nutné mít na paměti možnost senzibilizace. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání ceftriaxonu.

Fertilita

Reprodukční studie neprokázaly škodlivé účinky na mužskou nebo ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Pro klasifikaci frekvence byly použity následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/1\ 0000$ až $< 1/1\ 000$)

Není známo (nelze určit na základě dostupných údajů)

Systémová orgánová třída	Časté	Méně časté	Vzácné	Nejsou známy ^a
Infekce a infestace		Genitální plísňové infekce	Pseudomembra- nózní kolitida ^b	Superinfekce ^b
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie Leukopenie Trombocytopenie	Granulocytopenie Anémie Koagulopatie		Hemolytická anémie ^b Agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok Anafylaktické reakce Anafylaktoidní reakce Hypersenzitivita ^b
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať		Křeče
Poruchy ucha a labyrintu				Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Bronchospasmus	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^b Řídká stolice	Nauzea Zvracení		Pankreatitida ^b Stomatitida Glositida
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny jaterních enzymů			Precipitáty ve žlučniku ^b Jádrový ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Pruritus	Kopřivka.	Stevens- Johnsonův syndrom ^b Toxická epidermální nekrolýza ^b Erythema multiforme Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Systémová orgánová třída	Časté	Méně časté	Vzácné	Nejsou známy ^a
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie Glykosurie	Oligurie Renální precipitace (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Flebitida Bolest v místě vpichu Pyrexie	Edém Zimnice	
Vyšetření		Zvýšená koncentrace kreatininu v krvi		Falešně pozitivní Coombsův test ^b Falešně pozitivní test na galaktosemii ^b Falešně pozitivní neenzymatické metody stanovení glukózy ^b

^a Na základě hlášení po uvedení přípravku na trh. Protože zmíněné reakce byly hlášeny dobrovolně a v populaci neznámé velikosti, není možné spolehlivě zhodnotit jejich frekvenci, která je proto řazena do kategorie není známo.

^b Viz bod 4.4.

Infekce a infestace

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

Precipitace ceftriaxonu s vápenatými solemi

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

Byly hlášeny případy renální precipitace, zejména u dětí starších než 3 roky léčených vysokými denními dávkami (např. ≥ 80 mg/kg/den) nebo celkovými dávkami nad 10 gramů, u nichž se vyskytovaly další rizikové faktory (např. omezení příjmu tekutin nebo klidový režim na lůžku). Riziko tvorby precipitátů je zvýšeno u imobilizovaných nebo dehydratovaných pacientů. Příhoda může být symptomatická nebo asymptomatická, může vést k poruše funkce ledvin a anurii a po vysazení ceftriaxonu je reverzibilní (viz bod 4.4).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Rezistence

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

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

Hraniční hodnoty při testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*), jsou následující:

Patogen	Diluční test (MIC, mg/l)			
	Citlivé	Rezistentní		
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2		
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.		
<i>Streptococcus spp.</i> (skupiny A, B, C a G)	b.	b.		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2		
<i>Streptococci</i> – viridující skupiny	≤ 0,5	> 0,5		
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12		
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12		
Druhově nespecifické	≤ 1 ^d	> 2		

a. Citlivost je odvozena od citlivosti na cefoxitin.

b. Citlivost je odvozena od citlivosti na penicilin.

c. Izoláty s MIC ceftriaxonu vyšší než je hraniční hodnota citlivosti jsou vzácné a pokud jsou nalezeny, měly by být znovu otestovány a v případě potvrzení je třeba odeslat je do referenční laboratoře. d. Hraniční hodnoty platí pro denní intravenózní dávku 1 g x 1 a vyšší dávku nejméně 2 g x 1.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Prevalence získané rezistence u vybraných druhů se může lišit podle zeměpisné lokality a času.

Zejména při léčbě závažných infekcí je vhodné mít k dispozici lokální informace o rezistenci.

V případě nezbytnosti je nutné konzultovat odborníka, pokud je lokální prevalence rezistence taková, že užitek z použití ceftriaxonu je přinejmenším u některých typů infekcí sporný.

<p><u>Běžně citlivé druhy</u></p> <p><u>Grampozitivní aerobní</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)[‡] <i>Staphylococci</i> koaguláza-negativní (citlivé na methicilin)[‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococci</i> – viridující skupina</p> <p><u>Gramnegativní aerobní</u></p> <p><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></p>
<p><u>Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence</u></p> <p><u>Grampozitivní aerobní</u></p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Gramnegativní aerobní</u></p> <p><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></p> <p><u>Anaerobní</u></p> <p><i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>

Přírozně rezistentní mikroorganismy

Grampozitivní aerobní

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegativní aerobní

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobní

Clostridium difficile

Jiné:

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

£ Všechny stafylokoky rezistentní na methicilin jsou rezistentní na ceftriaxon.

+ Výskyt rezistence > 50 % v alespoň jedné oblasti

% Kmeny produkující ESBL jsou vždy rezistentní

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání intravenózního bolusu ceftriaxonu 500 mg a 1 g jsou průměrné vrcholové plazmatické koncentrace ceftriaxonu přibližně 120 a 200 mg/l. Po podání intravenózního bolusu ceftriaxonu 500 mg, 1 g a 2 g jsou střední plazmatické koncentrace ceftriaxonu přibližně 80, 150 a 250 mg/l. Po intramuskulární injekci jsou průměrné vrcholové plazmatické koncentrace ceftriaxonu přibližně poloviční oproti koncentracím pozorovaným po intravenózním podání ekvivalentní dávky. Maximální plazmatická koncentrace po podání jedné intramuskulární dávky 1 g je přibližně 81 mg/l a je jí dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání.

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

Distribuce

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

Průnik do speciálních tkání

Ceftriaxon proniká do mozkových plen. Průnik je nejvyšší u mozkových plen postižených zánětem. Uvádí se, že průměrné vrcholové koncentrace ceftriaxonu v mozkomíšním moku u pacientů s bakteriální meningitidou představují až 25 % plazmatických hladin v porovnání s 2% plazmatickými hladinami u pacientů s mozkovými plenami nepostiženými zánětem. Vrcholových koncentrací

ceftriaxonu v mozkomíšním moku je dosaženo přibližně za 4 - 6 hodin po intravenózní injekci. Ceftriaxon prostupuje placentární bariérou a v nízkých koncentracích se vylučuje do lidského mateřského mléka (viz bod 4.6).

Vazba na proteiny

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

Biotransformace

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

Eliminace

Plazmatická clearance celkového ceftriaxonu (vázaného i nevázaného) je 10–22 ml/min. Renální clearance je 5–12 ml/min. 50–60 % ceftriaxonu se vylučuje nezměněno do moči, primárně glomerulární filtrací, zatímco 40–50 % se vyloučí nezměněno do žluči. Poločas eliminace celkového ceftriaxonu u dospělých je přibližně 8 hodin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

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

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

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

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

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ceftriaxonu je nelineární a všechny základní farmakokinetické parametry s výjimkou eliminačního poločasu jsou závislé na dávce prostřednictvím celkové koncentrace léku, která se ve vztahu k dávce zvyšuje méně než přímo úměrně. Nelinearita je způsobena saturací vazby na plazmatické proteiny a je proto pozorována u celkového plazmatického ceftriaxonu, nikoli však u volného (nevázaného) ceftriaxonu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplní se na národní úrovni]

6.2 Inkompatibility

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

Roztoky obsahující ceftriaxon nesmí být míseny s jinými přípravky ani k nim nesmí být přidávány, kromě roztoků zmíněných v bodě 6.6. Zejména roztoky pro ředění obsahující vápník (např. Ringerův roztok nebo Hartmannův roztok) nesmí být používány k rekonstituci injekčních lahviček s ceftriaxonem ani k dalšímu ředění rekonstituovaného roztoku pro intravenózní podání, protože se může vytvořit precipitát. Ceftriaxon nesmí být mísen ani podáván současně s roztoky obsahujícími vápník včetně celkové parenterální výživy (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

[Doplní se na národní úrovni]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplní se na národní úrovni]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplní se na národní úrovni]

6.5 Druh obalu a obsah balení

[Doplní se na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Koncentrace pro intravenózní injekci: 100 mg/ml
Koncentrace pro intravenózní infuzi: 50 mg/ml
(Další informace jsou uvedeny v bodě 4.2).

[Doplní se na národní úrovni]

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se na národní úrovni]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek pro injekční roztok
[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

ceftriaxonum (jako ceftriaxonum natrium)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník, včetně Hartmannova a Ringerova roztoku a roztoků úplné parenterální výživy.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

2 g prášek pro infuzní roztok
Intravenózní podání

250 mg, 500 mg, 1g prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
250 mg prášek pro injekční roztok
1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Intravenózní nebo intramuskulární podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Doplní se na národní úrovni]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se na národní úrovni]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek pro injekční roztok
[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

ceftriaxonum (jako ceftriaxonum natriicum)

Cesta podání: [Doplní se na národní úrovni]

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

3. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

4. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

[Doplní se na národní úrovni]

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rocephin a související názvy (viz Příloha I) 250 mg prášek pro injekční roztok

Ceftriaxonum (jako ceftriaxonum natriicum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rocephin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rocephin používat
3. Jak se přípravek Rocephin používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rocephin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rocephin a k čemu se používá

Rocephin je antibiotikum podávané dospělým a dětem (včetně novorozenců). Působí tak, že usmrcuje bakterie způsobující infekce. Patří do skupiny léků nazývaných *cefalosporiny*.

Rocephin se používá k léčbě infekcí následujících orgánů:

- mozek (zánět mozkových blan),
- plíce,
- střední ucho,
- břicho a břišní stěna (zánět pobřišnice),
- močové cesty a ledviny,
- kosti a klouby,
- kůže nebo měkké tkáně,
- krev,
- srdce.

Lze jej podávat:

- k léčbě specifických sexuálně přenosných infekcí (kapavka a syfilis),
- k léčbě pacientů s nízkým počtem bílých krvinek (neutropenie), kteří mají horečku způsobenou bakteriální infekcí,
- k léčbě infekcí hrudníku u dospělých s chronickým zánětem průdušek,
- k léčbě lymeské borreliózy (způsobené kousnutím klíštěte) u dospělých a dětí včetně novorozenců od 15 dní věku,

- při chirurgických zákrocích k prevenci infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rocephin používat

Přípravek Rocephin Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na ceftriaxon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste měl(a) náhlou nebo vážnou alergickou reakci na penicilin nebo podobná antibiotika (jako jsou cefalosporiny, karbapenemy nebo monobaktamy). Příznaky zahrnují náhlý otok hrdla nebo obličeje, který způsobuje obtížné dýchání nebo polykání, náhlé otoky rukou, chodidel a kotníků a rychle vzniklou závažnou vyrážku.
- jestliže jste alergický(á) na lidokain a Rocephin Vám má být podán injekcí do svalu.

Přípravek Rocephin nesmí být podán novorozencům:

- jestliže se novorozenec narodil předčasně,
- jestliže má novorozenec (do věku 28 dnů) určité problémy s krví nebo žloutenku (zežloutnutí kůže nebo očního bělma) nebo mu má být podán do žíly přípravek obsahující vápník.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Rocephin se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste nedávno užíval(a) nebo se chystáte užívat přípravky obsahující vápník,
- jestliže jste nedávno měl(a) průjem po užívání antibiotika, jestliže jste někdy měl(a) střevní problémy, zejména kolitidu (zánět tlustého střeva),
- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami,
- jestliže máte žlučňkové nebo ledvinové kameny
- jestliže máte jiná onemocnění, jako například hemolytickou anémii (snížení počtu červených krvinek, které může vést k zežloutnutí kůže a způsobit slabost a dušnost),
- jestliže jste na dietě s nízkým přísunem sodíku.

Jestliže potřebujete vyšetření krve nebo moči

Jestliže je Vám dlouhodobě podáván přípravek Rocephin, můžete potřebovat pravidelná vyšetření krve. Přípravek Rocephin může ovlivnit výsledky stanovení cukru v moči a vyšetření krve nazývané Coombsův test. Před vyšetřením:

- Informujte osobu, která odebírá vzorek, že používáte Rocephin.

Děti

Před podáním přípravku Rocephin Vašemu dítěti se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže byl Vašemu dítěti nedávno podán nebo mu má být podán do žíly přípravek obsahující vápník.

Další léčivé přípravky a Rocephin

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků:

- antibiotikum ze skupiny nazývané aminoglykosidy,
- antibiotikum nazývané chloramfenikol (používá se k léčbě infekcí, zejména infekcí očí).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Lékař posoudí prospěšnost léčby přípravkem Rocephin pro Vás a riziko pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Rocephin může způsobovat závratě. Jestliže máte závratě, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte přístroje či stroje. Pokud máte tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se přípravek Rocephin používá

Přípravek Rocephin obvykle podává lékař nebo zdravotní sestra. Může být podáván jako intravenózní infuze („kapačka“) nebo jako injekce přímo do žíly či svalu. Rocephin připravuje lékař, lékárník nebo zdravotní sestra a nesmí být mísen s injekcemi obsahujícími vápník ani současně s takovými injekcemi podáván.

Obvyklá dávka

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Rocephin je pro Vás správná. Dávka bude záviset na závažnosti a typu infekce; na tom, zda užíváte nějaká další antibiotika; na Vaší váze a věku; na tom, jak dobře fungují Vaše ledviny a játra. Počet dnů nebo týdnů, kdy Vám bude podáván Rocephin, závisí na tom, jaký druh infekce máte.

Dospělí, starší pacienti a děti ve věku od 12 let s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 50 kilogramům (kg):

- 1 až 2 g jednou denně v závislosti na závažnosti a typu infekce. Jestliže máte závažnou infekci, Váš lékař Vám podá vyšší dávku (až 4 g jednou denně). Pokud je Vaše denní dávka vyšší než 2 g, je možné ji podávat jako jednu dávku jednou denně nebo jako dvě oddělené dávky.

Novorozenci, kojenci a děti ve věku od 15 dnů do 12 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:

- 50-80 mg přípravku Rocephin na jeden kilogram tělesné hmotnosti dítěte jednou denně v závislosti na závažnosti a typu infekce. Jestliže máte závažnou infekci, Váš lékař Vám podá vyšší dávku až 100 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti do maximální dávky 4 g jednou denně. Pokud je Vaše denní dávka vyšší než 2 g, je možné ji podávat jako jednu dávku jednou denně nebo jako dvě oddělené dávky.
- Dětem s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší se podává obvyklá dávka pro dospělé.

Novorozenci (0-14 dnů)

- 20-50 mg přípravku Rocephin na jeden kilogram tělesné hmotnosti dítěte jednou denně v závislosti na závažnosti a typu infekce.
- Maximální denní dávka nemá být vyšší než 50 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti dítěte.

Pacienti, kteří mají problémy s játry nebo ledvinami

Může Vám být podána odlišná dávka než obvykle. Váš lékař rozhodne, kolik přípravku Rocephin potřebujete, a podle toho, jak závažné je Vaše onemocnění jater a ledvin, Vás bude pečlivě sledovat.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Rocephin, než mělo

Jestliže jste omylem obdržel(a) vyšší množství než je předepsaná dávka, ihned kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rocephin

Jestliže vynecháte injekci, má Vám být podána co nejdříve. Jestliže se však blíží čas následující injekce, zapomenutou injekci vynechejte. Nezdvojnásobujte následující dávku (nepoužívejte dvě injekce současně), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rocephin

Nepřestávejte používat přípravek Rocephin, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Máte-li jakékoli další otázky ohledně používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U tohoto léčivého přípravku se mohou vyskytovat následující nežádoucí účinky:

Závažné alergické reakce (frekvence není známa, z dostupných údajů nelze určit)

Jestliže máte závažnou alergickou reakci, informujte ihned svého lékaře.

Mezi její známky mohou patřit:

- Náhlý otok obličeje, hrdla, rtů nebo úst. Ten může způsobit potíže s dýcháním nebo polykáním.
- Náhlý otok rukou, chodidel a kotníků.

Závažné kožní vyrážky (frekvence není známa, z dostupných údajů nelze určit)

Jestliže se u Vás objeví závažná kožní vyrážka, informujte ihned svého lékaře.

- Mezi její známky mohou patřit rychlý vznik závažné vyrážky, s puchýři nebo olupováním kůže a případně puchýře v ústech.

Další možné nežádoucí účinky:

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Abnormality bílých krvinek (například pokles leukocytů a vzestup eozinofilů) a krevních destiček (pokles trombocytů).
- Řídká stolice nebo průjem.
- Změny výsledků krevních testů jaterních funkcí.
- Vyrážka.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- Plísňové infekce (například moučnivka).
- Snížený počet bílých krvinek (granulocytopenie).
- Snížený počet červených krvinek (anémie).
- Problémy se srážením krve. Mezi známky mohou patřit snadná tvorba modřin a bolesti a otok kloubů.
- Bolesti hlavy.
- Závratě.
- Pocit nucení ke zvracení nebo zvracení.
- Pruritus (svědění).
- Bolest nebo pocit pálení podél žíly, kam byl podán Rocephin. Bolest v místě podání injekce.
- Vysoká teplota (horečka).
- Abnormální test funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi).

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob)

- Zánět tlustého střeva (tračníku). Mezi známky patří průjem, obvykle s krví a hledem, bolesti žaludku a horečka.
- Dechové obtíže (bronchospasmus).
- Kopřivka (vyrážka s tvorbou pupenů), která může pokrývat velkou část Vašeho těla, svědění a otok.
- Krev nebo cukr v moči.
- Edém (hromadění tekutin).
- Třesavka.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Druhotná infekce, která nemusí reagovat na dříve předepsaná antibiotika.
- Forma anémie, při které dochází k rozpadu červených krvinek (hemolytická anémie).
- Závažný pokles počtu bílých krvinek (agranulocytóza).
- Křeče.

- Závrať (pocit točení hlavy).
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida) Znamky zahrnují silnou bolest v oblasti žaludku, která vyzařuje do zad.
- Zánět slizniční výstelky v ústech (stomatitida).
- Zánět jazyka (glositida) Mezi známky patří otok, zarudnutí a bolestivost jazyka.
- Problémy se žlučníkem, které mohou způsobovat bolest, pocit nucení ke zvracení a zvracení.
- Neurologická porucha, která se může vyskytnout u novorozenců s těžkou žloutenkou (jádrový ikterus).
- Problémy s ledvinami způsobené depozity vápenaté soli ceftriaxonu. Močení může být bolestivé nebo množství moči může být malé.
- Falešně pozitivní výsledek Coombsova testu (test na některé problémy s krví).
- Falešně pozitivní výsledek testu na galaktosemii (abnormální nahromadění cukru galaktózy).
- Rocephin může interferovat s některými typy testů na krevní glukózu – prosím, poraďte se se svým lékařem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rocephin uchovávat

[Doplní se na národní úrovni]

6. Obsah balení a další informace

Co Rocephin obsahuje

[Doplní se na národní úrovni]

Jak Rocephin vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplní se na národní úrovni]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

Tento lék je registrován ve členských zemích EEA pod následujícími názvy:

2 g prášek pro infuzní roztok

Belgie, Lucembursko: Rocephine

Dánsko, Island, Švédsko: Rocephalin

Německo, Řecko, Malta, Nizozemsko, Portugalsko, Rumunsko: Rocephin

Itálie: Rocefin

2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Velká Británie: Rocephin

1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Irsko, Lotyšsko, Malta, Velká Británie: Rocephin

1 g prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Belgie, Francie, Lucembursko: Rocephine
Dánsko, Finsko, Island, Švédsko: Rocephalin
Německo, Řecko, Maďarsko, Irsko, Nizozemsko, Portugalsko: Rocephin
Itálie: Rocefin

500 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Dánsko, Finsko: Rocephalin
Francie: Rocephine
Německo, Maďarsko, Nizozemsko, Portugalsko: Rocephin
Itálie: Rocefin

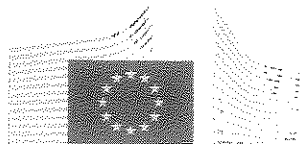
Rocephin 250 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Maďarsko, Portugalsko: Rocephin
Itálie: Rocefin

Rocephin 250 mg prášek pro injekční roztok
Malta, Nizozemsko, Velká Británie: Rocephin

[Viz Příloha I – doplň se na národní úrovni]

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.

[Doplň se na národní úrovni]



EVROPSKÁ KOMISE
GENERÁLNÍ SEKRETARIÁT

V Bruselu dne 25.3.2014
SG-Greffe(2014) D/ 4296

STÁLÉ ZASTOUPENÍ
ČESKÉ REPUBLIKY
PŘI EVROPSKÉ UNII
Rue Caroly, 15
1050 BRUXELLES
BELGIQUE

OZNAMENÍ PODLE CLANKU 297 SFEU

Věc: PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE (21.3.2014)

Generální sekretariát Vás žádá, abyste laskavě předali ministrovi zahraničních věcí příložené rozhodnutí.

Za generální tajemnici

Valérie DREZET-HUMEZ

Příloha : C(2014) 2045 final

CZ



