

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 g**

**Pakovanje: bočica staklena, 1 x 1 g**

**Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 g**

**Pakovanje: bočica staklena, 10 x 1 g**

**Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 2 g**

**Pakovanje: bočica staklena, 1 x 2 g**

**Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 2 g**

**Pakovanje: bočica staklena, 10 x 2 g**

**Proizvođač: CHEPHASAAR CHEM. - PHARM. FABRIK GMBH**

**Adresa: Muhlstrasse 50, St. Ingbert, Nemačka**

**Podnosilac zahteva: MIP PHARMA D.O.O. BEOGRAD**

**Adresa: Ugrinovački put 3. deo 3, Beograd**

## 1. IME LEKA

**Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju**

**Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, 2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju**

INN: ceftriakson

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 g:*

Jedna bočica sadrži: 1 g ceftriaksona (u obliku ceftriakson-natrijuma 1,193 g)

Sadržaj natrijuma: jedna bočica sadrži 83 mg natrijuma, što odgovara 3,6 mmol.

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 2 g:*

Jedna bočica sadrži: 2 g ceftriaksona (u obliku ceftriakson-natrijuma 2,386 g)

Sadržaj natrijuma: jedna bočica sadrži 166 mg natrijuma, što odgovara 7,2 mmol.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Skoro beo ili žućkast kristalni prašak

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Ceftriakson je indikovano u terapiji sledećih infekcija kod odraslih i dece, uključujući i novorođenčad rođenu u terminu:

- bakterijski meningitis
- vanbolnički stečena pneumonija
- bolnička pneumonija
- akutni *otitis media*
- intraabdominalne infekcije
- komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući i pijelonefritis)
- infekcije kostiju i zglobova
- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
- gonoreja
- sifilis
- bakterijski endokarditis

Ceftriakson se može koristiti:

- u terapiji akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća kod odraslih
- u terapiji diseminovane *Lyme borreliosis* (rana faza (stadijum II) i kasna faza (stadijum III)) kod odraslih i dece uključujući novorođenčad od 15-og dana života.
- Za pre-operativnu profilaksu infekcija operativnog mesta
- Kod pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)

Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)

Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)

Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

bakterijske infekcije

- Kod pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana sa nekom od gore navedenih infekcija

Ceftriakson treba dati u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima uvek kada postoji mogućnost da bakterija koja izaziva infekciju ne spada u spektar onih koje su osetljive na ceftriakson (videti deo 4.4).

Potrebno je uzeti u obzir lokalne zvanične smernice za pravilnu upotrebu antibakterijskih lekova.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza zavisi od težine infekcije, osetljivosti mikroorganizma, mesta i vrste infekcije, kao i od starosti i funkcije jetre i bubrega pacijenta.

Preporučene doze u tabelama koje slede predstavljaju uobičajene preporučene doze u ovim indikacijama. U posebno teškim slučajevima, potrebno je razmotriti primenu veće doze u preporučenom rasponu.

Odrasli i deca starija od 12 godina ( $\geq 50$  kg)

Doza ceftriaksona*	Učestalost primene**	Indikacije
1 – 2 g	jednom dnevno	vanbolnički stečena pneumonija
		akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća
		intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
2 g	jednom dnevno	bolnička pneumonija
		komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kostiju i zglobova
2 – 4 g	jednom dnevno	lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
		bakterijski endokarditis
		bakterijski meningitis

\* Kod dokazane bakterijemije, treba razmotriti primenu doza na gornjoj granici preporučenog raspona

\*\* Može se razmotriti primena dva puta dnevno (svakih 12 sati) ako se primenjuju doze veće od 2 g dnevno

#### **Indikacije za odrasle i decu stariju od 12 godina ( $\geq 50$ kg) koje zahtevaju poseban režim doziranja:**

##### Akutni otitis media

Može se primeniti pojedinačna intramuskularna doza leka Ceftriaxon-MIP 1-2 g. Ograničeni podaci ukazuju na to da kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti ili onih kod kojih je prethodna terapija bila neuspešna, lek ceftriakson može biti efikasan kada se primenjuje intramuskularno u dozi 1-2 g dnevno tokom 3 dana.

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

### Preoperativana profilaksa infekcija operativnog mesta

2 g kao pojedinačna preoperativna doza.

### Gonoreja

500 mg kao pojedinačna intramuskularna doza.

### Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 500 mg – 1g jednom dnevno, koje se u slučaju neurosifilisa povećavaju do 2 g jednom dnevno tokom 10 -14 dana. Preporuke doziranja kod sifilisa, uključujući i neurosifilis, zasnovane su na ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne zvanične smernice.

### Diseminovana Lyme boreliozna (rana faza [stadijum II] i kasna faza [stadijum III])

2 g jednom dnevno tokom 14-21 dana. Preporučeno trajanje lečenja varira i treba uzeti u obzir nacionalne zvanične smernice.

### Pedijatrijska populacija

*Novorođenčad, odojčad i deca uzrasta od 15 dana do 12 godina (< 50 kg )*

Deci telesne mase od 50 kg ili više treba dati uobičajenu dozu za odrasle.

Doza ceftriaksona*	Učestalost primene**	Indikacije
50-80 mg/kg	jednom dnevno	intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		vanbolnički stečena pneumonija bolnička pneumonija
50-100 mg/kg (max 4 g)	jednom dnevno	komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kostiju i zglobova
		lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
80-100 mg/kg (max 4 g)	jednom dnevno	bakterijski meningitis
100 mg/kg (max 4 g)	jednom dnevno	bakterijski endokarditis

\*Kod dokazane bakterijemije treba razmotriti primenu doza na gornjoj granici preporučenog raspona

\*\* U slučaju primene doza viših od 2 g dnevno treba razmotriti primenu od dva puta dnevno (svakih 12 sati)

### **Indikacije za novorođenčad, odojčad i decu uzrasta od 15 dana do 12 godina (< 50 kg) koje zahtevaju poseban režim doziranja:**

#### Akutni otitis media

Za početno lečenje akutnog *otitis media*, može se primeniti pojedinačna intramuskularna doza leka Ceftriaxon-MIP 50 mg/kg. Ograničeni podaci ukazuju na to da u slučajevima teških oblika bolesti ili kada je početna terapija bila neuspešna, ceftriakson može biti efikasan kada se daje intramuskularno u dozi od 50 mg/kg dnevno

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)

Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)

Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)

Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

tokom 3 dana.

**Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta**

50-80 mg/kg kao pojedinačna preoperativna doza.

**Sifilis**

Uobičajene preporučene doze su 75-100 mg/kg (max 4 g) jednom dnevno tokom 10 -14 dana. Preporuke za doze kod sifilisa, uključujući i neurosifilis, temelje se na vrlo ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne važeće smernice.

**Diseminovana *Lyme* boreliozna (rana faza [stadijum II] i kasna faza [stadijum III])**

50-80 mg/kg jednom dnevno tokom 14-21 dan. Razlikuje se preporučeno trajanje lečenja i treba uzeti u obzir nacionalne važeće smernice.

**Novorođenčad starosti 0-14 dana**

Ceftraksion je kontraindikovano kod prevremeno rođene dece do postmenstrualnog perioda od 41 nedelje (gestacijski period + hronološki period).

Doza ceftriaksona*	Učestalost primene	Indikacije
20- 50 mg/kg	jednom dnevno	intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		vanbolnički stečena pneumonija
		bolnički stečena pneumonija
		infekcije kostiju i zglobova
		lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
50 mg/kg	jednom dnevno	bakterijski meningitis
		bakterijski endokarditis

\* Kod dokazane bakterijemije, treba razmotriti primenu doza na gornjoj granici preporučenog raspona. Ne sme se prekoračiti maksimalna doza od 50 mg/kg dnevno.

**Indikacije za novorođenčad starosti 0-14 dana koje zahtevaju poseban režim doziranja:**

**Akutni otitis media**

Za početno lečenje akutnog otitis media, može se primeniti jedna intramuskularna doza ceftriaksona od 50 mg/kg

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

---

### Preoperativana profilaksa infekcija operativnog mesta

20-50 mg/kg kao pojedinačna preoperativna doza.

### Sifilis

Uobičajena preporučena doza je 50 mg/kg jednom dnevno tokom 10 -14 dana. Preporuke za doze kod sifilisa, uključujući i neurosifilis, temelje se na vrlo ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne važeće smernice.

### Trajanje lečenja

Trajanje terapije varira u zavisnosti od toka bolesti. Kao što važi za terapiju antibioticima uopšte, primenu ceftriaksona treba nastaviti tokom 48 – 72 sata nakon što pacijent postane afebrilan ili se postigne eradikacija bakterija.

### Starije osobe

Ukoliko je funkcija bubrega i jetre zadovoljavajuća, nije potrebno prilagođavanje doze za starije osobe.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Raspoloživi podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod blagog ili umerenog oštećenja jetre ukoliko funkcija bubrega nije oštećena. Nema podataka iz ispitivanja na pacijentima sa ozbiljnim oštećenjem jetre (pogledati deo 5.2).

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nema potrebe za smanjivanjem doze ceftriaksona ukoliko funkcija jetre nije oštećena. Jedino u slučajevima preterminalne insuficijencije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min) ne sme se prekoračiti doza ceftriaksona od 2 g dnevno. Kod pacijenata na dijalizi nije potrebna primena dodatnih doza nakon dijalize. Ceftriakson se ne može ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti.

### Pacijenti sa teškim oštećenjem jetre i bubrega

Kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije i jetre i bubrega, savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti.

### Način primene

#### *Intramuskularna primena*

Ceftriakson se može primeniti kao duboka intramuskularna injekcija. Intramuskularnu injekciju treba primeniti u mišićnu masu relativno velikog mišića i to ne više od 1 g leka u jedno mesto. Kako se kao rastvarač koristi lidokain, injekcioni rastvor se ne sme nikada primeniti intravenski (videti deo 4.3). Treba pročitati i Sažetak karakteristika leka za lek lidokain.

#### *Intravenska primena*

Ceftriakson se može primeniti i kao intravenska infuzija u trajanju od preko 30 minuta (preporučeni način primene) ili kao spora intravenska injekcija u trajanju od preko 5 minuta. Intravenska intermitentna injekcija treba da se da u trajanju od 5 minuta, poželjno u veliku venu. Intravenske doze od 50 mg/kg kod odojčadi i dece uzrasta do 12 godina, treba dati kao infuziju. Kod novorođenčadi, intravenske doze treba primenjivati u trajanju od preko 60 minuta kako bi se smanjio potencijalni rizik od bilirubinske encefalopatije (videti deo 4.3 i 4.4).

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

Intramuskularnu primenu treba razmotriti kada intravenska primena nije moguća ili ne odgovara određenom pacijentu. Za doze veće od 2 g, lek treba primeniti intravenski.

Ceftriakson je kontraindikovano kod novorođenčadi ( $\leq 28$  dana), ukoliko im je neophodna (ili se očekuje da će biti neophodna) terapija sa intravenskim rastvorom koji sadrži kalcijum, uključujući parenteralnu ishranu, zbog rizika od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (videti deo 4.3).

Rastvori koji sadrže kalcijum (npr. Ringer-ov ili Hartman-ov rastvor) ne treba da se koriste za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razblaživanje rekonstituisanog rastvora za intravensku primenu, zbog mogućeg stvaranja taloga. Talog ceftriakson kalcijuma se takođe može javiti kada se ceftriakson pomeša sa rastvorima koji sadrže kalcijum, u istoj liniji za infuziju. Stoga se ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum ne smeju mešati niti primenjivati istovremeno (videti delove 4.3, 4.4. i 6.2).

Za preoperativnu profilaksu infekcija operativnog mesta, ceftriakson treba dati 30-90 minuta pre hirurške intervencije.

Za uputstvo vezano za rastvaranje leka pre upotrebe videti deo 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na ceftriakson ili na bilo koji drugi cefalosporin.

U anamnezi navedena teška reakcija preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji drugi tip betalaktamskih antibakterijskih lekova (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

Ceftriakson je kontraindikovano kod:

Prevremeno rođene dece postmenstrualnog uzrasta do 41 nedelje (gestacijski period + hronološki period)\*;

Novorođenčadi rođene u terminu (uzrasta do 28 dana):

- sa hiperbilirubinemijom, žuticom ili kod onih koji imaju hipoalbuminemiju ili acidozu jer su to stanja kod kojih je moguć poremećaj vezivanja bilirubina\*

- ukoliko je potrebno (ili će biti potrebno) intravensko lečenje kalcijumom ili infuzijom koja sadrži kalcijum zbog rizika od precipitacije ceftriaksona i soli kalcijuma (pogledati delove 4.4, 4.8 ili 6.2).

\* *In vitro* studije su pokazale da ceftriakson može istisnuti bilirubin iz veze sa albuminom u serumu što može dovesti do mogućeg rizika od bilirubinske encefalopatije kod ovih pacijenata.

Potrebno je isključiti kontraindikaciju na lidokain pre intramuskularne injekcije ceftriaksona kada se rastvor lidokaina koristi kao rastvarač (pogledati deo 4.4.).

Pogledati informacije u Sažetku karakteristika leka za lidokain, posebno kontraindikacije.

Rastvori ceftriaksona koji sadrže lidokain nikada se ne smeju primeniti intravenski.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Reakcije preosetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibakterijskih lekova, prijavljene su ozbiljne reakcije preosetljivosti koje su ponekad imale smrtni ishod (pogledati deo 4.8). U slučaju ozbiljnih reakcija preosetljivosti, potrebno je odmah prekinuti lečenje ceftriaksonom i primeniti odgovarajuće hitne mere. Pre početka terapije potrebno je utvrditi da

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)

Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)

Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)

Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

---

li je pacijent već ranije imao ozbiljnu reakciju preosetljivosti na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili neki drugi beta-laktamski antibiotik. Ceftriakson se mora oprezno davati pacijentima koji su imali blagu reakciju preosetljivosti na neki drugi beta-laktamski lek.

Prijavljene su ozbiljne kožne neželjene reakcije (*Stevens Johnson-ov* sindrom ili *Lyell-ov* sindrom/ toksična epidermalna nekroliza); međutim, učestalost ovih reakcija nije poznata (pogledati deo 4.8).

#### Interakcije sa proizvodima koji sadrže kalcijum

Opisani su slučajevi sa smrtnim ishodom usled reakcija sa kalcijum-ceftriakson precipitatima u plućima i bubrezima kod nedonoščadi i novorođenčadi rođenih u terminu u periodu uzrasta do 1 meseca. Najmanje jedno od njih je primilo ceftriakson i kalcijum u različitim vremenskim intervalima kroz različite intravenske linije. U raspoloživim naučnim podacima nema izveštaja o potvrđenim intravaskularnim precipitatima kod pacijenata, osim kod novorođenčadi lečenih ceftriaksonom i rastvorima koji sadrže kalcijum ili drugim proizvodima koji sadrže kalcijum. *In vitro* studije su pokazale da je rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma kod novorođenčadi veći u odnosu na druge starosne grupe.

Ceftriakson se, nevezano od starosti pacijenta, ne sme mešati niti primenjivati istovremeno sa bilo kojim intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, čak ni preko različitih linija infuzije ili na različitim mestima infuzije. Međutim, kod pacijenata starijih od 28 dana ceftriakson i rastvori koje sadrže kalcijum mogu se primenjivati uzastopno jedan za drugim ukoliko se koriste linije infuzije na različitim mestima ili ukoliko se linije infuzije zamene ili temeljno isperu fiziološkim rastvorom između infuzija kako bi se izbegla precipitacija. Kod pacijenata koji zahtevaju kontinuiranu infuziju sa rastvorom za totalnu parenteralnu ishranu (*total parenteral nutrition*, TPN) koji sadrži kalcijum, zdravstveni radnici mogli bi razmotriti primenu drugog antibiotika kod kojeg ne postoji sličan rizik od precipitacije. Ukoliko je terapija ceftriaksonom neophodna kod pacijenata koji zahtevaju kontinuiranu ishranu, TPN rastvori i ceftriakson mogu se primenjivati istovremeno, ali putem različitih linija infuzija i na različitim mestima primene. Druga mogućnost je prekinuti infuziju TPN rastvora za vreme infuzije ceftriaksona, uz savet da se ispere infuzijska linija između primene rastvora (pogledati delove 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

#### Pedijatrijski pacijenti

Efikasnost i bezbednost primene ceftriaksona kod novorođenčadi, odojčadi i dece utvrđena je za preporučene doze, kako je opisano u delu „Doziranje i način primene“ (pogledati deo 4.2). Ispitivanja su pokazala da ceftriakson, poput nekih drugih cefalosporina, može istisnuti bilirubin iz veze sa albuminom u serumu. Ceftriakson se ne sme primenjivati kod nedonoščadi i novorođenčadi rođenih u terminu kod kojih postoji rizik za razvoj bilirubinske encefalopatije (pogledati deo 4.3).

#### Imunološki posredovana hemolitička anemija

Imunološki posredovana hemolitička anemija uočena je kod pacijenata koji su primali cefalosporinske antibiotike, uključujući ceftriakson (pogledati deo 4.8). Teški slučajevi hemolitičke anemije, uključujući i one sa smrtnim ishodom, prijavljeni su za vreme terapije ceftriaksonom kod odraslih i dece.

Kod pacijenata kod kojih se anemija javila za vreme terapije ceftriaksonom, treba razmotriti dijagnozu anemije koja se javila usled primene cefalosporina, i prekinuti terapiju ceftriaksonom dok se ne utvrdi etiologija.

#### Dugotrajna terapija

Za vreme dugotrajne terapije potrebno je u određenim vremenskim intervalima kontrolisati kompletnu krvnu sliku.

#### Kolitis/ prekomeran porast rezistentnih mikroorganizama

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)



---

Kolitis povezan sa antibakterijskim lekovima i pseudomembranozni kolitis javljali su se kod primene gotovo svih antibiotika, uključujući ceftriakson, i težinom mogu varirati od blagih do onih koji mogu da ugroze život. Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja za vreme ili nakon primene ceftriaksona (pogledati deo 4.8). Potrebno je razmotriti prekid lečenja ceftriaksonom i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smeju se primenjivati lekovi koji inhibiraju peristaltiku. Kao i kod ostalih antibakterijskih lekova, mogu se javiti superinfekcije izazvane neosetljivim mikroorganizmima.

#### Teška insuficijencija bubrega i jetre

Kod ozbiljne bubrežne i hepatičke insuficijencije, savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka (pogledati deo 4.2).

#### Uticaj na serološke testove

Moguća je interferencija sa *Coombs*-ovim testom, s obzirom na to da ceftriakson može dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Ceftriakson može dovesti do lažno-pozitivnih rezultata za galaktozemiju (pogledati deo 4.8). Neenzimske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Određivanje glukoze u urinu za vreme terapije lekom ceftriakson trebalo bi uraditi enzimskim metodama (pogledati deo 4.8). Prisustvo ceftriaksona može dati lažno snižene vrednosti glukoze dobijene u okviru nekih sistema praćenja vrednosti glukoze. Potrebno je pratiti instrukcije za svaki sistem. Ukoliko je neophodno, mogu se koristiti i alternativne metode testiranja.

#### Natrijum

*Ceftriaxon-MIP*, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 g:

Jedna bočica sadrži 83 mg natrijuma, što odgovara 3,6 mmol. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa ograničenim unosom natrijuma.

*Ceftriaxon-MIP*, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 2 g:

Jedna bočica sadrži 166 mg natrijuma, što odgovara 7,2 mmol. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa ograničenim unosom natrijuma.

#### Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničeni spektar antibakterijskog delovanja i ne mora uvek biti prikladan za primenu kao monoterapija kod lečenja nekih tipova infekcija, osim u slučaju ako je patogen već ranije potvrđen (pogledati deo 4.2). Kod polimikrobnih infekcija, gde suspektni patogeni uključuju i organizme otporne na ceftriakson, potrebno je razmotriti primenu dodatnog antibiotika.

#### Primena lidokaina

U slučaju kada se kao rastvarač koristi rastvor lidokaina, rastvor ceftriaksona sme se koristiti jedino kao intramuskularna injekcija. Pre primene moraju se razmotriti kontraindikacije na lidokain, upozorenja i ostale relevantne informacije, koje su navedene u Sažetku karakteristika leka za lidokain (pogledati deo 4.3). Rastvor lidokaina nikada se ne sme primeniti intravenski.

#### Bilijarna litijaza

Kada se pojave senke na sonogramu treba posumnjati na mogući nastanak precipitata ceftriakson-kalcijuma. Senke za koje se greškom mislilo da su kamenje u žuči, otkrivene su na sonogramima žučne kese i uočavane su

---

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

---

češće kod primene doza ceftriaksona od 1 g na dan i viših. Potreban je poseban oprez kod pedijatrijske populacije. Ovi precipitati se povlače nakon potpunog prekida terapije. Retki precipitati ceftriakson-kalcijuma bili su povezani sa simptomima. U simptomatskim slučajevima preporučuje se konzervativno nehirurško lečenje, a o prekidu terapije lekom ceftriakson treba da odluči lekar na osnovu specifične procene koristi i rizika (pogledati deo 4.8).

#### Bilijarna staza

Slučajevi pankreatitisa, verovatno kao posledica opstrukcije žučnih puteva, prijavljeni su kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom ceftriakson (pogledati deo 4.8). Kod većine pacijenata postojali su faktori rizika za zastoj žuči i nastanak taloga u žučnoj kesii, npr. prethodno ozbiljnije lečenje, teška bolest i totalna parenteralna ishrana. Ne može se isključiti mogućnost da je okidač ili kofaktor bilijarna precipitacija povezana sa primenom leka ceftriakson.

#### Renalna litijaza

Prijavljeni su slučajevi renalne litijaze koja je bila reverzibilna nakon prekida lečenja ceftriaksonom (pogledati deo 4.8).

U simptomatskim slučajevima potrebno je napraviti ultrazvučnu dijagnostiku. Primenu kod pacijenata sa prethodnom renalnom litijazom ili hiperkalciurijom lekar bi trebalo da razmotri na osnovu posebne procene odnosa koristi i rizika.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Rastvori koji sadrže kalcijum, kao što je Ringer-ov i Hartmann-ov rastvor, ne smeju se koristiti za rekonstituciju leka Ceftriaxon-MIP ili za dalje razređivanje rekonstituisane bočice za intravensku primenu jer može doći do stvaranja precipitata. Do nastanka precipitata ceftriakson-kalcijuma takođe može doći ako se ceftriakson meša sa rastvorima koji sadrže kalcijum u istoj liniji za intravensku primenu.

Ceftriakson se ne sme primenjivati istovremeno sa intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcijum kao što je parenteralna ishrana kroz Y- vezu. Međutim, kod svih pacijenata osim novorođenčadi, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum mogu se primenjivati jedan za drugim ukoliko se linije infuzija temeljno isperu između dve infuzije sa odgovarajućim rastvorom. *In vitro* ispitivanja u kojima je korišćena plazma odraslih i novorođenčadi iz umbilikalne krvi pokazala su da novorođenčad ima povećani rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (pogledati delove 4.2, 4.3, 4.4., 4.8 i 6.2).

Istovremena primena ceftriaksona sa oralnim antikoagulansima može povećati antagonistički uticaj na vitamin K i povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se da se Internacionalni normalizovani odnos (*International Normalised Ratio*, INR) učestalo prati i prema tome prilagodi doziranje lekova koji su antagonisti vitamina K, za vreme i nakon lečenja ceftriaksonom (pogledati deo 4.8).

Dokazi o mogućem povećanju toksičnosti za bubrege prilikom primene aminoglikozida u kombinaciji sa cefalosporinima nisu ujednačeni. U ovim slučajevima preporučuje se pažljivo praćenje nivoa aminoglikozida (i renalne funkcije) u kliničkoj praksi.

U *in vitro* ispitivanju primećeno je antagonističko delovanje hloramfenikola i ceftriaksona. Nije poznat klinički značaj ovog nalaza.

Nema prijavljenih interakcija između ceftriaksona i lekova za oralnu primenu koji sadrže kalcijum ili interakcija između ceftriaksona primenjenog intramuskularno i proizvoda koji sadrže kalcijum (intravenskih ili oralnih).

Kod pacijenata lečenih ceftriaksonom može doći do lažno pozitivnih rezultata *Coombs*-ovog testa.

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

Ceftriakson, kao i ostali antibiotici, može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testa na galaktozemiju. Takođe, neenzimske metode određivanja glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Zbog toga bi prilikom lečenja ovim lekom određivanje glukoze u urinu trebalo izvoditi enzimskim metodama. Nije primećeno oštećenje bubrežne funkcije nakon istovremene primene visokih doza ceftriaksona i potentnih diuretika (npr. furosemid). Istovremena primena probenecida ne smanjuje izlučivanje ceftriaksona.

#### 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

##### Trudnoća

Ceftriakson prolazi kroz placentalnu barijeru. Klinički podaci o primeni ceftriaksona kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktno ili indirektno štetno delovanje koje se odnosi na embrionalni/fetalni, perinatalni i postnatalni razvoj (pogledati deo 5.3). Ceftriakson se sme primenjivati za vreme trudnoće i, posebno u prvom tromesečju trudnoće, samo ukoliko korist prevazilazi rizik.

##### Dojenje

Ceftriakson se izlučuje u majčino mleko u malim koncentracijama, ali se kod terapijskih doza ceftriaksona ne očekuje uticaj na odojčad. Uprkos tome, ne može se isključiti rizik od dijareje i gljivičnih infekcija mukoznih membrana. Treba uzeti u obzir rizik od senzibilizacije. Potrebno je doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje ceftriaksonom uzevši u obzir prednosti dojenja za dete, kao i prednosti lečenja za ženu.

##### Fertilitet

Reproduktivna ispitivanja nisu dokazala štetne uticaje na plodnost muškaraca i žena.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Tokom terapije ceftriaksonom mogu se javiti neželjena dejstva (npr. vrtoglavica), koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (pogledati deo 4.8). Pacijenti treba da budu oprezni kada voze ili upravljaju mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije prilikom primene ceftriaksona su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, dijareja, osip i povećane vrednosti enzima jetre. Podaci o određivanju učestalosti neželjenih reakcija na ceftriakson proizilaze iz kliničkih ispitivanja. Učestalost neželjenih reakcija izražena je kao: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); retke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veoma retke ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost <sup>a</sup>
Infekcije i infestacije		genitalne gljivične infekcije	pseudomembranozni kolitis <sup>b</sup>	superinfekcija <sup>b</sup>
Poremećaji na	eozinofilija,	granulocitopenija,		hemolitička

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

nivou krvi i limfnog sistema	leukopenija, trombocitopenija	anemija, koagulopatija		anemija <sup>b</sup> , agranulocitoza
Imunološki poremećaji				anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija, hipersenzitivnost <sup>b</sup>
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, vrtoglavica		konvulzije
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu				vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja <sup>b</sup> , meke stolice	mučnina, povraćanje		pankreatitis <sup>b</sup> , stomatitis, glositis
Hepatobilijarni poremećaji	povišene vrednosti enzima jetre			precipitacija u žučnoj kesi <sup>b</sup> , kernikterus
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	osip	pruritis	urtikarija	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom <sup>b</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> , <i>Erythema multiforme</i> , akutna generalizovana egzantematozna pustuloza
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			hematurija, glukozurija	oligurija, precipitacija u bubrezima (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		flebitis, bol na mestu primene injekcije, pireksija	edemi, drhtavica	
Laboratorijska ispitivanja		povećane vrednosti kreatinina u krvi		lažno pozitivan <i>Coombs-ov</i> test <sup>b</sup> , lažno pozitivan test na galaktozemiju <sup>b</sup> , lažno pozitivan nalaz kod neenzimskih metoda za

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

				određivanje glukoze <sup>b</sup>
--	--	--	--	-------------------------------------

<sup>a</sup> Zasnovano na post-marketingškim izveštajima. S obzirom na to da su ove neželjene reakcije prijavljene dobrovoljno od strane populacije nepoznatog obima, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost koja je zbog toga kategorizovana kao nepoznata

<sup>b</sup> Pogledati deo 4.4.

### *Opis odabranih neželjenih reakcija*

#### Infekcije i infestacije

Pojava dijareje nakon primene ceftriaksona može biti povezana sa bakterijom *Clostridium difficile*. Potrebno je povesti računa o pravilnom unosu tečnosti i elektrolita (pogledati deo 4.4).

#### Precipitacija kalcijumovih soli ceftriaksona

Kod pretermeno rođene dece i novorođenčadi rođenih u terminu (uzrast < 28 dana), lečenih intravenskim ceftriaksonom i kalcijumom, retko su prijavljene teške neželjene reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom. Precipitanti soli ceftriakson-kalcijuma primećeni su u plućima i bubrezima nakon smrti. Veliki rizik od precipitacije kod novorođenčadi posledica je njihovog malog volumena krvi i dužeg poluvremena eliminacije ceftriaksona u poređenju sa odraslima (pogledati delove 4.3, 4.4, i 5.2).

Prijavljeni su slučajevi precipitacije u urinarnom traktu, prvenstveno kod dece koja su bila lečena visokim dnevnim dozama (npr.  $\geq 80$  mg/kg/dan ili ukupnim dozama koje prelaze 10 grama), kao i onih koja su imala i druge faktore rizika (npr. dehidracija, vezanost za krevet). Rizik od nastanka precipitata povećan je kod nepokretnih i dehidriranih pacijenata. Ovaj događaj može biti simptomatski ili asimptomatski, može dovesti do opstrukcije uretera i postrenalne akutne renalne insuficijencije, ali obično je reverzibilan nakon prekida primene ceftriaksona (pogledati deo 4.4).

Precipitacija ceftriakson-kalcijuma u žučnoj kesi zabeležena je prvenstveno kod pacijenata lečenih dozama višim od preporučene standardne doze. Prospektivna ispitivanja kod dece pokazala su promenljivu učestalost precipitacije kod intravenske primene – u nekim ispitivanjima više od 30%. Čini se da je učestalost manja kod spore infuzije (20-30 minuta). Ovo delovanje obično je asimptomatsko, ali su precipitacije u retkim slučajevima praćene kliničkim simptomima, kao što je bol, mučnina i povraćanje. U ovim slučajevima preporučuje se simptomatsko lečenje. Precipitacija je obično reverzibilna nakon prestanka primene ceftriaksona (pogledati deo 4.4).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu se javiti simptomi kao što su mučnina, povraćanja i dijareja. Koncentracije ceftriaksona ne mogu se smanjiti hemodijalizom i peritonealnom dijalizom. Nema specifičnog antidota. Lečenje predoziranja trebalo bi biti simptomatsko.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Cefalosporini, III generacija

**ATC kod:** J01DD04

##### Mehanizam dejstva

Ceftriakson inhibira sintezu zida bakterijske ćelije nakon vezivanja za penicilin vezujuće proteine (*penicillin binding proteins*, PBPs). Kao rezultat dolazi do prekida biosinteze ćelijskog zida (peptidoglikan), što dovodi do lize bakterijske ćelije i njene smrti.

##### Mehanizam rezistencije

Rezistencija bakterija na ceftriakson može biti posledica jednog ili više sledećih mehanizama:

- hidrolize posredovane beta-laktamima, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs), karbapenemaze i Amp C enzime, do čije indukcije ili stabilne derepresije može doći kod nekih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih vrsta,
- smanjenog afiniteta penicilin vezujućih proteina za ceftriakson,
- nepropustljivosti spoljašnje membrane kod Gram-negativnih mikroorganizama,
- bakterijskih efluks pumpi.

##### Granične vrednosti

U nastavku se navode granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST):

Mikroorganizam	Test razređivanja (MIK, mg/L)	
	Osetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (grupe A, B, C i G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup>	>2
Viridans grupa <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

<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
Ostali	≤ 1 <sup>d</sup>	> 2

a. Osetljivost utvrđena posredno prema osetljivosti na cefoksitin.

b. Osetljivost utvrđena posredno prema osetljivosti na penicilin.

c. Izolati kod kojih je MIK ceftriaksona iznad granične vrednosti za osetljivost su retki; ako se takvi izolati pronađu, treba ih ponovno testirati i u slučaju pozitivnog nalaza poslati u referentnu laboratoriju.

d. Granične vrednosti odnose se na dnevnu intravensku dozu od 1g × 1 i visoku dozu od najmanje 2 g × 1.

### Klinička efikasnost protiv specifičnih mikroorganizama

Prevalenca stečene rezistencije za određene vrste mikroorganizama može varirati geografski i vremenski, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno u lečenju teških infekcija. Ukoliko je to neophodno, treba potražiti i stručni savet, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist ceftriaksona pod znakom pitanja barem u nekim vrstama infekcija.

#### **Osetljive vrste**

##### Gram-pozitivni aerobi:

*Staphylococcus aureus* (osetljiv na meticilin)<sup>‡</sup>

*Staphylococci* koagulaza negativni (osetljivi na meticilin)<sup>‡</sup>

*Streptococcus pyogenes* (Grupa A)

*Streptococcus agalactiae* (Grupa B)

*Streptococcus pneumoniae*

Viridans grupa *Streptococci*

##### Gram-negativni aerobi:

*Borrelia burgdorferi*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoea*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Providencia* spp.

*Treponema pallidum*

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

##### Gram-pozitivni aerobi:

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

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

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

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
 Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

Gram-negativni aerobi:

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

Anaerobi:

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

**Prirodno rezistentni organizmi**

Gram-pozitivni aerobi:

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

Gram-negativni aerobi:

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

Anaerobi:

*Clostridium difficile*

Ostali:

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

£ Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na ceftriakson

+ Nivo rezistencije >50% u najmanje jednoj regiji

% Sojevi koji proizvode ESBL su uvek rezistentni

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)



---

## Resorpcija

### *Intramuskularna primena*

Srednja vrednost maksimalne koncentracije ceftriaksona nakon intramuskularne primene iznosi približno polovinu koncentracije nakon intravenske primene ekvivalentnih doza. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon jedne intramuskularne injekcije u dozi od 1 g je oko 81 mg/L i postiže se u roku od 2-3 sata nakon primene. Površina ispod krive posle intramuskularne primene je ekvivalentna površini nakon intravenske primene ekvivalentne doze.

### *Intravenska primena*

Srednja vrednost maksimalne koncentracije ceftriaksona nakon bolusne intravenske injekcije iznosi oko 120 mg/L nakon doze od 500 mg i oko 200 mg/L nakon doze od 1 g. Nakon intravenske infuzije ceftriaksona u dozi od 500 mg, 1 g i 2 g, koncentracije ceftriaksona u plazmi približno su 80 mg/L, 150 mg/L i 250 mg/L.

## Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona je 7 – 12 L. Za većinu relevantnih patogena, koncentracije znatno iznad minimalne inhibitorne koncentracije mogu se pronaći u tkivu uključujući pluća, srce, bilijarni trakt / jetru, tonzile, srednje uho i sluzokožu nosa, kosti, kao i u cerebrospinalnoj, pleuralnoj, prostatičnoj i sinovijalnoj tečnosti. Nakon primene ponovljenih doza zabeleženo je povećanje srednje vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C<sub>max</sub>) od 8-15%; stanje dinamičke ravnoteže postiže se u većini slučajeva tokom 48 – 72 sata, u zavisnosti od načina primene.

## Prodiranje u pojedina tkiva

Ceftriakson prodire kroz moždane ovojnice. Penetracija je najveća u slučaju inflamacije moždanih ovojnica. Srednja vrednost maksimalne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tečnosti kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom iznose do 25% koncentracija u plazmi, u poređenju sa 2% kod pacijenata kod kojih nema inflamacije moždanih ovojnica. Maksimalne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tečnosti postižu se približno 4-6 sati nakon intravenske injekcije. Ceftriakson prolazi placentalnu barijeru i u niskim koncentracijama izlučuje se u majčinom mleku (pogledati deo 4.6).

## Vezivanje za proteine

Ceftriakson se reverzibilno vezuje za albumin. Vezivanje za proteine plazme približno je 95% kod plazma koncentracija ispod 100 mg/L. Vezivanje je podložno saturaciji i količina vezanog leka se smanjuje sa povećanjem koncentracije (do 85 % pri koncentraciji u plazmi od 300 mg/L).

## Biotransformacija

Ceftriakson se ne metaboliše sistemski, ali prelazi u inaktivne metabolite dejstvom crevne flore.

## Eliminacija

Klirens ukupnog ceftriaksona u plazmi (vezanog i nevezanog) iznosi 10 do 22 mL/min. Bubrežni klirens iznosi 5 do 12 mL/min. 50 – 60% ceftriaksona izlučuje se nepromenjeno urinom, primarno glomerularnom filtracijom, dok se 40 – 50% izlučuje nepromenjeno putem žuči. Poluvreme eliminacije kod odraslih iznosi oko 8 sati.

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre farmakokinetika ceftriaksona minimalno se menja, a poluvreme eliminacije samo je blago produženo (manje nego dvostruko), čak i kod pacijenata sa teško

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

---

oštećenom funkcijom bubrega.

Relativno blago produženje poluvremena eliminacije kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije objašnjava se kompenzatornim povećanjem nerenalnog klirensa koji je rezultat smanjenog vezivanja za proteine i posledičnog povećanja nerenalnog klirensa ukupnog ceftriaksona.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre poluvreme eliminacije ceftriaksona nije produženo, zbog kompenzatornog povećanja renalnog klirensa. Ovo je takođe posledica porasta slobodne frakcije ceftriaksona u plazmi što doprinosi primećenom paradoksalnom porastu ukupnog klirensa leka, sa porastom u volumenu distribucije paralelno ukupnom klirensu.

#### Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijih od 75 godina prosečno poluvreme eliminacije obično je dva do tri puta više od onog kod mlađih odraslih osoba.

#### Pedijatrijska populacija

Poluvreme eliminacije ceftriaksona produženo je kod novorođenčadi. Od rođenja do uzrasta od 14 dana, koncentracije slobodnog ceftriaksona mogu biti povišene pod uticajem faktora kao što su smanjena glomerularna filtracija i promenjeno vezivanje za proteine. Poluvreme eliminacije kraće je u detinjstvu nego kod novorođenčadi i odraslih osoba.

Plazma klirens i volumen distribucije ukupnog ceftriaksona viši su kod novorođenčadi, odojčadi i dece nego kod odraslih osoba.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna i svi osnovni farmakokinetički parametri, osim poluvremena eliminacije zavise od doze, ukoliko se zasnivaju na ukupnim koncentracijama leka, pa je njihovo povećanje manje od proporcionalnog u odnosu na povećanje doze. Nelinearnost je posledica saturacije vezivanja za proteine u plazmi i stoga je zabeležena kod ukupnog ceftriaksona u plazmi, ali ne i kod slobodnog (nevezanog) ceftriaksona.

#### Farmakokinetički/farmakodinamski odnosi

Kao i kod ostalih beta-laktama, farmakokinetički-farmakodinamski indeks koji pokazuje najbolju korelaciju sa *in vivo* dejstvom predstavlja onaj procenat intervala doziranja pri kome koncentracija nevezanog leka ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ceftriaksona za pojedine ciljne vrste (tj. %T > MIK).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Postoje dokazi iz ispitivanja na životinjama da visoke doze soli ceftriakson - kalcijuma dovode do stvaranja konkrementa i precipitata u žučnoj kesi kod pasa i majmuna, što je dokazano da je reverzibilan proces. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost, kao ni genoksičnost. Ispitivanja karcinogenosti ceftriaksona nisu sprovedena.

---

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

---

---

Ne sadrži pomoćne supstance.

## 6.2. Inkompatibilnost

Rastvori koji sadrže ceftriakson ne smeju da se mešaju sa ili da se dodaju rastvorima koji sadrže druge supstance. Naročito, rastvori koji sadrže kalcijum (npr. Ringerov rastvor, Hartmanov rastvor) ne smeju da se koriste za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razblaživanje rastvora u bočici za intravensku primenu, jer se mogu stvoriti precipitati. Ceftriakson ne sme da se meša ili da se primenjuje istovremeno sa rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući totalnu parenteralnu ishranu (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4. i 4.8). Na osnovu podataka iz literature ceftriakson nije kompatibilan sa amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom, aminoglikozidima i labetalolom. Rastvori koji sadrže ceftriakson smeju da se mešaju samo sa rastvorima navedenim u delu 6.6.

## 6.3. Rok upotrebe

*Rok upotrebe neotvorene bočice:* 3 godine.

*Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja:* Upotrebiti odmah.

## 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

*Uslovi čuvanja neotvorene bočice:*

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

*Uslovi čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja:*

Upotrebiti odmah.

## 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x1 g i 10x1 g:*

Bočica od bezbojnog stakla tip II, zatvorena zatvaračem od halogenbutil gume tip I, aluminijumskom kapičom i plastičnim poklopcem (*flip off*). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica ili 10 bočica i Uputstvo za lek.

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x2 g i 10x2 g:*

Bočica od bezbojnog stakla tip II, zatvorena zatvaračem od halogenbutil gume tip I, aluminijumskom kapičom i plastičnim poklopcem (*flip off*). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica ili 10 bočica i Uputstvo za lek.

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Rastvor se nakon rekonstitucije mora odmah upotrebiti.

Rastvor je samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćenu količinu rastvora treba baciti.

Nakon rekonstitucije za intramuskularnu ili intravensku injekciju, ili intravensku infuziju, sme se koristiti samo bistar rastvor. Ne koristiti rastvor ukoliko sadrži vidljive čestice.

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

---

Ceftriakson ne sme da se meša u istom špricu sa bilo kojim drugim lekom osim sa 1% lidokain-hidrohloridom (samo za intramuskularnu primenu).

*Intramuskularne injekcije:* 1g leka treba rastvoriti u 3,5 mL 1% rastvora lidokain-hidrohlorida. Rastvor se aplikuje kao duboka intramuskularna injekcija. Doze veće od 1g treba podeliti i aplikovati u različita injekciona mesta.

**Rastvori sa lidokainom ne smeju se davati intravenski.**

*Intravenske injekcije:* 1g leka treba rastvoriti u 10 mL sterilne vode za injekcije. Injekciju treba aplikovati najmanje od 2-4 minuta, direktno u venu ili putem venske infuzije.

*Intravenska infuzija:* 2g leka treba rastvoriti u 40 mL nekog od rastvora koji **ne sadrže** kalcijum: glukoza 5% ili glukoza 10%; natrijum-hlorid 0,9%; natrijum-hlorid i glukoza (0,45% natrijum-hlorida i 2,5% glukoze); dekstran 6% u glukozi 5%; hidroksietil skrob 6-10%; sterilna voda za injekcije. Infuziju treba aplikovati najmanje 30 minuta.

Rastvor koji sadrži ceftriakson ne sme se mešati ili dodavati sa rastvorima koji sadrže druge agense. Naročito, ceftriakson nije kompatibilan sa rastvorima koji sadrže kalcijum kao što je Hartmanov rastvor ili Ringerov rastvor (videti deo 6.2).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

MIP PHARMA D.O.O. BEOGRAD  
Ugrinovački put 3. deo 3, Beograd

## 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole:

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x1 g:* 620/2005/12  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x1 g:* 619/2005/12  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x2 g:* 599/2005/12  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x2 g:* 598/2005/12

Broj poslednje obnove dozvole:

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x1 g:* 515-01-01644-16-001  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x1 g:* 515-01-01645-16-001  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x2 g:* 515-01-01646-16-001  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x2 g:* 515-01-01647-16-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)

---

Datum prve dozvole:

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x1 g: 27.12.2005.*  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x1 g: 27.12.2005.*  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x2 g: 27.12.2005.*  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x2 g: 27.12.2005.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x1 g: 14.10.2016.*  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x1 g: 14.10.2016.*  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1x2 g: 14.10.2016.*  
*Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x2 g: 14.10.2016.*

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2016.

Broj rešenja: 515-01-01644-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01645-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (1 g)  
Broj rešenja: 515-01-01646-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (2 g)  
Broj rešenja: 515-01-01647-16-001 od 14.10.2016. za lek Ceftriaxon-MIP<sup>®</sup>, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10 x (2 g)