

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lendacin[®], 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: ceftriakson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g ceftriaksona u obliku ceftriakson-natrijuma.
Sadržaj natrijuma: jedna bočica sadrži 83 mg natrijuma, što odgovara 3,6 mmol.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju
Izgled praška: beli do svetložut prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lendacin je indikovano u terapiji sledećih infekcija kod odraslih i dece uključujući i novorođenčad rođenu u terminu (od rođenja):

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

Lek Lendacin 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. dana života,
- Za preoperativnu profilaksu infekcija operativnog mesta,
- Kod pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije,
- Kod pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana sa nekom od gore navedenih infekcija.

Lek Lendacin treba primeniti u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima uvek kada postoji mogućnost da bakterija koja izaziva infekciju nije osetljiva na ceftriakson (videti odeljak 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 (≥ 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 opsega.

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

Indikacije za odrasle i adolescente starije od 12 godina (≥ 50 kg) koje zahtevaju poseban režim doziranja:

Akutni otitis media

Može se primeniti pojedinačna intramuskularna doza leka Lendacina 1-2 g.

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

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta

Doza od 2 g kao pojedinačna preoperativna doza.

Gonoreja

Doza od 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. Preporučene doze kod sifilisa, uključujući i neurosifilis, zasnovane su na ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne smernice.

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

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

Pedijatrijska populacija

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 (maksimalno 4 g)	jednom dnevno	komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kostiju i zglobova
		terapija pacijenata sa neutropenijom koji imaju povišenu telesnu temperaturu za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
80-100 mg/kg (maksimalno 4 g)	jednom dnevno	bakterijski meningitis
100 mg/kg (maksimalno 4 g)	jednom dnevno	bakterijski endokarditis

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

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

Indikacije za 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 Lendacin 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 tokom 3 dana.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta

Doza 50-80 mg/kg kao pojedinačna preoperativna doza.

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 75-100 mg/kg (maksimalno 4 g) jednom dnevno tokom 10 -14 dana.

Preporuke za doze kod sifilisa, uključujući i neurosifilis, zasnovane su na vrlo ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne važeće smernice.

Diseminovana *Lyme borreliosis* - rana faza [stadijum II] i kasna faza [stadijum III]

Doza 50-80 mg/kg jednom dnevno, tokom 14-21 dan. Preporučeno trajanje lečenja može biti različito i potrebno je uzeti u obzir nacionalne i lokalne važeće smernice.

Novorođenčad starosti 0-14 dana

Ceftrakson 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.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta

Doza 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, zasnovane su na vrlo ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne 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.

Oštećenje funkcije jetre

Raspoloživi podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod blagog ili umerenog oštećenja funkcije jetre ukoliko funkcija bubrega nije oštećena. Nema podataka iz ispitivanja kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije 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 procesa dijalize. Ceftriakson se ne može ukloniti hemodijalizom ni peritonealnom dijalizom.

Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti.

Teško oštećenje funkcije 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

Lek Lendacin 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 odeljak 4.3). Pre primene injekcije potrebno je proveriti slučajno intravensko injektovanje aspiracijom šprica. Videti Sažetak karakteristika leka za lek sa lidokainom.

Intravenska primena

Lek Lendacin 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 primeni u trajanju od 5 minuta, poželjno u veliku venu. Intravenske doze od 50 mg/kg kod odojčadi i dece uzrasta do 12 godina treba primeniti kao infuziju. Kod novorođenčadi, intravenske doze treba primenjivati u trajanju od preko 60 minuta kako bi se smanjio potencijalni rizik od bilirubinske encefalopatije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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 (≤ 28 dana), ukoliko im je neophodna (ili se očekuje da će biti neophodna) terapija intravenskim rastvorom koji sadrži kalcijum, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcijum, kao što je parenteralna ishrana, zbog rizika od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (videti odeljak 4.3).

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

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

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

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na ceftriakson ili na bilo koji drugi cefalosporinski antibiotik.

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

Ceftriakson je kontraindikovao kod:

- prevremeno rođene dece postmenstrualnog perioda 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 kod njih potrebno (ili će biti potrebno) intravensko lečenje kalcijumom ili primena infuzije koja sadrži kalcijum zbog rizika od precipitacije soli ceftriaksona-kalcijuma (videti odeljke 4.4, 4.8 i 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.

Pre intramuskularne injekcije ceftriaksona kada se kao rastvarač koristi rastvor lidokaina, moraju se isključiti kontraindikacije na lidokain (videti odeljak 4.4.).

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

Rastvori ceftriaksona koji sadrže lidokain nikada ne smeju biti primenjeni intravenskim putem.

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 (videti odeljak 4.8). U slučaju teških reakcija preosetljivosti, potrebno je odmah prekinuti lečenje ceftriaksonom i primeniti odgovarajuće hitne mere. Pre početka terapije potrebno je utvrditi da li je pacijent već ranije imao ozbiljnu reakciju preosetljivosti na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili neki drugi beta-laktamski antibiotik. Ceftriakson se mora oprezno primenjivati kod pacijenata koji su imali blagu reakciju preosetljivosti na neki drugi beta-laktamski lek u anamnezi.

Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije na koži koje su povezane sa lečenjem ceftriaksonom (*Stevens Johnson-ov sindrom* ili *Lyell-ov sindrom*/ toksična epidermalna nekroliza i reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom; međutim, učestalost ovih reakcija nije poznata (videti odeljak 4.8).

Interakcije sa proizvodima koji sadrže kalcijum

Opisani su slučajevi pojave precipitata kalcijum-ceftriakson u plućima i bubrezima sa smrtnim ishodom kod prevremeno i u terminu rođene novorođenčadi 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 drugih 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.

Kod svih pacijenata, bez obzira na životnu dob ceftriakson se 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 primena infuzija kako bi se izbegla precipitacija. Kod pacijenata koji zahtevaju kontinuiranu infuziju rastvorom za potpunu parenteralnu ishranu (engl. *total parenteral nutrition*, TPN) koji sadrži kalcijum, lekar može da razmotri 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 ispiranje infuzionih linija između primene rastvora (videti odeljke 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost primene ceftriaksona kod novorođenčadi, odojčadi i dece utvrđena je za preporučene doze, kako je opisano u delu „Doziranje i način primene“ (videti odeljak 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 prevremeno i u terminu rođene novorođenčadi kod kojih postoji rizik za razvoj bilirubinske encefalopatije (videti odeljak 4.3).

Imunski posredovana hemolitička anemija

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

Ukoliko se kod pacijenata razvije anemija 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

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani sa antibakterijskim lekovima javljali su se kod primene gotovo svih antibiotika, uključujući ceftriakson, mogu varirati u težini od blagih do životno ugrožavajućih. Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja za vreme ili nakon primene ceftriaksona (videti odeljak 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 teške insuficijencije bubrega i jetre, savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka (videti odeljak 4.2).

Uticaj na serološke testove

Moguć je uticaj na *Coombs*-ov test, s obzirom na to da ceftriakson može dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Ceftriakson može dovesti do lažno-pozitivnih rezultata testa za galaktozemiju (videti odeljak 4.8). Neenzimske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Određivanje glukoze u urinu za vreme terapije ceftriaksonom trebalo bi uraditi enzimskim metodama (videti odeljak 4.8).

Prisustvo ceftriaksona može lažno smanjiti 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.

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 (videti odeljak 4.2). Kod polimikrobnih infekcija, gde patogeni na koje se sumnja 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 (videti odeljak 4.3). Rastvor lidokaina nikada se ne sme primeniti intravenski.

Bilijarna litijaza

Kada se pri ultrazvučnom pregledu uoče senke treba razmotriti mogući nastanak precipitata ceftriakson-kalcijuma. Senke za koje se greškom smatralo da su kamenje u žuči, otkrivene su ultrazvučnim pregledom žučne kese i uočavane su 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. Retko su precipitati ceftriakson-kalcijuma bili povezani sa simptomima. U slučajevima kada dođe do pojave simptoma preporučuje se konzervativno nehirurško lečenje, a lekar treba da razmotri prekid terapije ceftriaksonom na osnovu specifične procene koristi i rizika (videti odeljak 4.8).

Bilijarna staza

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

Renalna litijaza

Prijavljeni su slučajevi renalne litijaze koja je reverzibilna nakon prekida lečenja ceftriaksonom (videti odeljak 4.8). U slučajevima sa pojavom simptoma potrebno je uraditi ultrazvučni pregle. Primenu kod pacijenata sa prethodnom renalnom litijazom ili hiperkalciurijom lekar bi trebalo da razmotri na osnovu posebne procene odnosa koristi i rizika.

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija (JHR)

Kod nekih pacijenata sa spirohetnim infekcijama može se, ubrzo nakon početka lečenja ceftriaksonom, javiti Jarisch-Herxheimer-ova reakcija (JHR). JHR se obično spontano povlači ili se može kontrolisati simptomatskim lečenjem. Lečenje antibiotikom ne treba prekidati ukoliko se javi takva reakcija.

Encefalopatija

Prijavljena je encefalopatija prilikom primene ceftriaksona (videti odeljak 4.8), naročiti kod starijih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2) ili poremećajima centralnog nervnog sistema. Ukoliko se posumnja na encefalopatiju povezanu sa primenom ceftriaksona (npr smanjeni nivo svesti, promenjeno mentalno stanje, mioklonus, konvulzije), treba razmotriti prekid primene ceftriaksona.

Ovaj lek sadrži 83 mg natrijuma po bočici, što odgovara 4,2% od maksimalno dnevnog unosa od 2 g po odraslom čoveku, preporučenog od strane SZO.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rastvarače koji sadrže kalcijum, kao što je Ringer-ov i Hartmann-ov rastvor, ne treba koristiti za rekonstituciju leka Lendacin ili za dalje razblaženje rekonstituisanog rastvora 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 infuzione linije detaljno isperu odgovarajućim rastvorom između dve primene infuzije. *In vitro* ispitivanja u kojima je korišćena plazma odraslih i novorođenčadi iz umbilikalne krvi pokazala povećani rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma kod novorođenčadi (videti odeljke 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 (videti odeljak 4.8).

Postoje kontradiktorni podaci o mogućem povećanju toksičnosti za bubrege prilikom primene aminoglikozida u kombinaciji sa cefalosporinima. U ovim slučajevima preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije aminoglikozida (i funkcije bubrega) u kliničkoj praksi.

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

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.

Ceftriakson, kao i ostali antibiotici, može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testa na galaktozemiju.

Takođe, neenzimske metode određivanja koncentracije glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Zbog toga bi prilikom lečenja ovim lekom određivanje koncentracije glukoze u urinu trebalo izvoditi enzimskim metodama.

Nije primećeno oštećenje funkcije bubrega nakon istovremene primene velikih doza ceftriaksona i snažnih diuretika (npr. furosemid).

Istovremena primena probenecida ne smanjuje izlučivanje ceftriaksona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ceftriakson prolazi kroz placentalnu barijeru. Klinički podaci o primeni ceftriaksona kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktna ili indirektna štetna delovanja koja se odnose na embrionalni/fetalni, perinatalni i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Ceftriakson treba 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 pri primeni 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.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom terapije ceftriaksonom mogu se javiti neželjena dejstva (npr. vrtoglavica), koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 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 učestalosti neželjenih reakcija na ceftriakson su utvrđeni iz kliničkih ispitivanja. Za klasifikaciju učestalosti korišćena je sledeća konvencija: 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 ^a
Infekcije i infestacije		genitalne gljivične infekcije	pseudomembranozni kolitis ^b	superinfekcija ^b
Poremećaji krvi i limfnog sistema	eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija	granulocitopenija, anemija, koagulopatija		hemolitička anemija ^b , agranulocitoza
Poremećaji Imunskog sistema				anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija, hipersenzitivnost ^b <i>Jarisch-Herxheimer</i> reakcija
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, vrtoglavica	encefalopatija	konvulzije
Poremećaji uha i labirinta				vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, meke stolice	mučnina, povraćanje		pankreatitis ^b , stomatitis, glositis

Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti enzima jetre			precipitacija u žučnoj kesi ^b , kernikterus, hepatitis ^c , hepatitis holestatski ^{b,c}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	pruritis	urtikarija	Stevens-Johnson-ov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , <i>Erythema multiforme</i> , akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^b
Poremećaji 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	
Ispitivanja		povećana vrednost kreatinina u krvi		lažno pozitivni rezultati <i>Coombs</i> -ov test ^b , lažno pozitivan rezultat testa na galaktozemiju ^b , lažno pozitivni rezultati neenzimskih metoda za određivanje glukoze ^b

^aZasnovano na postmarketinškim 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

^bVideti odeljak 4.4.

^cobično reverzibilan nakon prestanka primanja ceftriaksona

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 (videti odeljak 4.4).

Precipitacija kalcijumovih soli ceftriaksona

Kod prevremeno i u terminu rođene novorođenčadi (uzrasta < 28 dana), lečene intravenskim ceftriaksonom i kalcijumom, retko su prijavljene teške neželjene reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom. Precipitati soli

ceftriakson-kalcijuma primećeni su nakon smrti u plućima i bubrezima. Veliki rizik od precipitacije kod novorođenčadi posledica je njihovog malog volumena krvi i dužeg poluvremena eliminacije ceftriaksona u poređenju sa odraslima (videti odeljke 4.3, 4.4, i 5.2).

Slučajevi precipitacije u urinarnom traktu su prvenstveno prijavljeni kod dece koja su bila lečena velikim dnevnim dozama (npr. ≥ 80 mg/kg/dan ili ukupnim dozama koje prelaze 10 grama), kao i onih koja su imala i druge faktore rizika (npr. dehidracija, nepokretnost pacijenta). Ovaj događaj može biti simptomatski ili asimptomatski, može dovesti do opstrukcije uretera i postrenalne akutne insuficijencije bubrega, ali obično je reverzibilan nakon prekida primene ceftriaksona (videti odeljak 4.4).

Precipitacija ceftriakson-kalcijuma u žučnoj kesi zabeležena je prvenstveno kod pacijenata lečenih dozama većim 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 (videti odeljak 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
e-mail: 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: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, Cefalosporini, III generacija

ATC šifra: J01DD04

Mehanizam dejstva

Ceftriakson inhibira sintezu ćelijskog zida bakterije nakon vezivanja za penicilin vezujuće proteine (engl. *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 (engl. *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 su navedene granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST):

Mikroorganizam	Test razređivanja (MIK, mg/L)	
	Osetljiv	Rezistentan
<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>	$\leq 0,5^c$	> 2
Viridans grupa <i>Streptococci</i>	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Ostali	$\leq 1^d$	> 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 $1\text{ g} \times 1$ i veliku dozu od najmanje $2\text{ g} \times 1$.

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
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin) [‡] <i>Staphylococci</i> koagulaza negativni (osetljivi na meticilin) [‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupa A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupa B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grupa <i>Streptococci</i> <u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Anaerobi:</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i>

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

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 primene doze 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

Nakon intravenske bolus injekcije srednja vrednost maksimalne koncentracije ceftriaksona iznosi oko 120 mg/L nakon doze od 500 mg i oko 200 mg/L nakon doze od 1 g. Nakon intravenske primene 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 značajnih 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, prostatnoj i sinovijalnoj tečnosti. Nakon primene ponovljenih doza zabeleženo je povećanje srednje vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) 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 maksimalnih koncentracija 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 primene intravenske injekcije. Ceftriakson prolazi placentalnu barijeru i u malim koncentracijama izlučuje se u majčinom mleku (videti odeljak 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 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 povećanja slobodne frakcije ceftriaksona u plazmi što doprinosi primećenom paradoksalnom povećanju ukupnog klirensa leka, sa povećanjem volumena distribucije paralelno ukupnom klirensu.

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijih od 75 godina prosečno poluvreme eliminacije obično je dva do tri puta veće nego 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 povećane 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 veći 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 velike doze soli ceftriakson - kalcijuma dovode do stvaranja konkremenata 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

Lek 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 potpunu 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 ne smeju da se mešaju sa drugim rastvorima osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Ukoliko je potrebna istovremena primena još jednog antibiotika sa lekom Lendacin, za primenu ne treba koristiti isti špric ili isti infuzioni rastvor.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 3 godine.

Rok upotrebe leka nakon otvaranja ili rekonstitucije: Upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorene bočice:

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju: bez posebnih temperaturnih uslova čuvanja.

Čuvati bočicu u kartonskoj kutiji.

Uslovi čuvanja nakon rekonstitucije:

Hemijska i fizička stabilnost leka je dokazana za period od 48 sati na temperaturi od 2-8°C i 24 sata na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani lek treba odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ukoliko je rekonstitucija sprovedena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip III, PhEur zatvorena čepom od halogenovane butil gume, aluminijumskom kapicom i plastičnim sigurnosnim poklopcem (*flip-off*) .

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica (10 x 1 g) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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.

Prilikom rekonstitucije za intramuskularnu ili intravensku injekciju, ili intravensku infuziju ovog leka koristiti iglu veličine 21G (0,8 mm) ili manju. Prilikom upotrebe propisane igle veličine 21G (0,8 mm) ili manje, ne dolazi do krunjenja zatvarača, dok pri upotrebi igle većeg promera (18G, 1.2 mm) može doći do krunjenja zatvarača i pojave čestica/fragmenata u rastvoru.

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

Rekonstituisani rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Svaki gram leka Lendacin sadrži 3,6 mmol natrijuma.

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

Rastvori sa lidokainom ne smeju se primenjivati intravenski.

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

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

Infuziju treba primenjivati 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 odeljak 6.2).

Kada se rekonstituiše za intramuskularnu ili intravensku primenu, beli do svetlo žut prašak daje bledo žut do rastvor boje čilibara.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000456256 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.03.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.