

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ceftriaxon-MIP[®], 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
Ceftriaxon-MIP[®], 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.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

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 (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.

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. dana života,
- za pre-operativnu 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.

Ceftriakson 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 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 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 (≥ 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.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta

2 g kao pojedinačna preoperativna doza.

Gonoreja

500 mg kao pojedinačna intramuskularna doza.

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 500 mg-1 g 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 ili lokalne zvanične smernice.

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

2 g jednom dnevno tokom 14-21 dan. Preporučeno trajanje lečenja varira i treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne 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 (maksimalno 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 (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 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 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 (maksimalno 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 ili lokalne važeće smernice.

Diseminovana *Lyme borreliosis* (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 ili lokalne važeće smernice.

Novorođenčad uzrasta od 0 do 14 dana

Ceftriakson 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
50 mg/kg	jednom dnevno	Lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
		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 uzrasta od 0 do 14 dana koje zahtevaju poseban režim doziranja:

Akutni otitis media

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

Preoperativna 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 ili lokalne važeće smernice.

Trajanje terapije

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.

Stariji pacijenti

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 funkcije jetre ukoliko funkcija bubrega nije oštećena. Nema podataka iz ispitivanja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom 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 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 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 odeljak 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 ili više 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 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 sa 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 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. 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 o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu 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:

Prevrneno 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 (videti odeljke 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 (videti odeljak 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 (videti odeljak 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 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 povezane sa primenom ceftriaksona (*Stevens Johnson-ov sindrom* ili *Lyell-ov sindrom*/toksična epidermalna nekroliza i reakcije na lek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom; međutim, učestalost ovih reakcija nije poznata (videti odeljak 4.8).

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija (JHR)

Kod nekih pacijenata sa infekcijom uzrokovanom spirohetama može doći do *Jarisch-Herxheimer-ove* reakcije (JHR) ubrzo nakon početka primene ceftriaksona. JHR je obično samoograničavajuća reakcija, a može se i zbrinuti simptomatskom terapijom. Antibiotiku terapiju ne treba prekidati u slučaju pojave ove reakcije.

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 (videti odeljke 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost 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 nedonoščadi i novorođenčadi rođenih u terminu 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.

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

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 (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 ozbiljne insuficijencije bubrega i jetre savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka (videti odeljak 4.2).

Encefalopatija

Prijavljena je encefalopatija kod primene ceftriaksona (videti odeljak 4.8), posebno kod starijih pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (videti odeljak 4.2) ili poremećajima centralnog nervnog sistema. Ako se sumnja na encefalopatiju povezanu sa ceftriaksonom (npr. smanjen nivo svesti, promenjeno mentalno stanje, mioklonus, konvulzije), treba razmotriti prekid primene ceftriaksona.

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 (videti odeljak 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 (videti odeljak 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:

Ovaj lek sadrži 83 mg (ili 3,6 mmol) natrijuma u dozi od 1 g, što iznosi 4,15 % od maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, koji je preporučen od strane SZO. 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:

Ovaj lek sadrži 166 mg (ili 7,2 mmol) natrijuma, u dozi od 2 g, što iznosi 8,3 % od maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, koji je preporučen od strane SZO. 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 (videti odeljak 4.2). Kod polimikrobnih infekcija, gde suspektne 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 (videti odeljak 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 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 simptomatskim slučajevima preporučuje se konzervativno nehirurško lečenje, a o prekidu terapije lekom ceftriakson treba da odluči lekar 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 totalna parenteralna ishrana. Ne može se isključiti mogućnost da je okidač ili kofaktor bilijarna precipitacija povezana sa primenom leka ceftriakson.

Bubrežna litijaza

Prijavljeni su slučajevi bubrežne litijaze koja je bila reverzibilna nakon prekida lečenja ceftriaksonom (videti odeljak 4.8).

U simptomatskim slučajevima potrebno je uraditi ultrazvučnu dijagnostiku. Primenu kod pacijenata sa prethodnom bubrežnom litijazom ili hiperkalcemijom 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 su *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 imaju povećani rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (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).

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 bubrežne 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.

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. Plodnost, trudnoća i dojenje

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 (videti odeljak 5.3). Ceftriakson se sme primenjivati za vreme trudnoće, posebno u prvom tromesečju, 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. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Ceftriaxon-MIP mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Ceftriaxon-MIP 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 određivanju učestalosti neželjenih reakcija na ceftriakson proizilaze iz kliničkih ispitivanja.

Učestalost neželjenih reakcija izražena je kao:

veoma često ($\geq 1/10$);
često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
veoma retko ($< 1/10000$);
nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost^a
Infekcije i		genitalne	pseudo-	superinfekcija ^b

infestacije		gljivične infekcije	membranozni kolitis ^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-ova reakcija</i> ^b
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, vrtoglavica	encefalopatija	konvulzije
Poremećaji uha i labirinta				vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja ^b , meke stolice	mučnina, povraćanje		pankreatitis ^b , stomatitis, glositis
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti enzima jetre			precipitacija u žučnoj kesi ^b , kernikterus, hepatitis ^c , holestatski hepatitis ^{b,c}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	pruritus	urtikarija	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , <i>Erythema multiforme</i> , akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^b
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			hematurija, glikozurija	oligurija, precipitacija u bubrezima (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		flebitis, bol na mestu primene injekcije, pireksija	edemi, drhtavica	
Ispitivanja		povećane koncentracije kreatinina u krvi		lažno pozitivan <i>Coombs-ov test</i> ^b , lažno pozitivan test na galaktozemiju ^b , lažno pozitivan nalaz kod neenzimskih metoda za određivanje glukoze ^b

- ^a Zasnovano na post-marketinškim 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.
- ^b Videti odeljak 4.4.
- ^c Obično reverzibilan nakon prekida terapije ceftriaksonom.

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 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. Precipitati 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 (videti odeljke 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. ≥ 80 mg/kg/dan ili ukupnim dozama koje prelaze 10 g), kao i onih koja su imala i druge faktore rizika (npr. dehidratacija, vezanost za krevet). Ovaj događaj može biti simptomatski ili asimptomatski, može dovesti do opstrukcije uretera i postrenalne akutne bubrežne insuficijencije, 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 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 su 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, povraćanje i dijareja. Koncentracije ceftriaksona ne mogu se smanjiti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Nema specifičnog antidota. Lečenje predoziranja trebalo bi da bude 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:

- hidroliza posredovana beta-laktamazama, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs), karbapenemaze i Amp C enzime, koji mogu biti indukovani ili stabilno derepresovani kod određenih aerobnih Gram-negativnih vrsta bakterija;
- smanjen afinitet penicilin vezujućih proteina za ceftriakson,
- nepropustljivost spoljašnje membrane kod Gram-negativnih mikroorganizama,
- bakterijske efluks pumpe.

Granične vrednosti osetljivosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su navedene u nastavku:

Mikroorganizam	Dilucioni test (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 ^c	> 2
Viridans grupa <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Nevezane za vrstu	≤ 1 ^d	> 2

^{a.} Osetljivost utvrđena iz podataka o osetljivosti na cefoksitin.

^{b.} Osetljivost utvrđena iz podataka o 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 se odnose na dnevnu intravensku dozu od 1 g x 1 i visoku dozu od najmanje 2 g x 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 neophodno, treba tražiti mišljenje eksperta, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene ceftriaksona bar u nekim vrstama infekcija upitna.

Uobičajeno osetljive vrste
<p><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></p> <p><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></p>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<p><u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><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></p> <p><u>Anaerobi:</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>
Prirodno rezistentni organizmi
<p><u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i></p> <p><u>Ostali:</u></p>

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

- ‡ Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na ceftriakson.
+ Stopa rezistencije veća od 50 % u najmanje jednoj regiji.
% Sojevi koji proizvode ESBL su uvek rezistentni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Intramuskularna primena

Srednje vrednosti maksimalnih koncentracija ceftriaksona u plazmi nakon intramuskularne primene odgovaraju približno polovini 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 (PIK) posle intramuskularne primene je ekvivalentna površini nakon intravenske primene ekvivalentne doze.

Intravenska primena

Nakon primene 500 mg i 1 g ceftriaksona putem intravenske bolus injekcije, srednje vrednosti maksimalnih koncentracija ceftriaksona u plazmi su oko 120 mg/L i 200 mg/L, redom. Nakon primene 500 mg, 1 g i 2 g ceftriaksona putem intravenske infuzije, koncentracije ceftriaksona u plazmi su približno 80 mg/L, 150 mg/L i 250 mg/L, redom.

Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona je 7 - 12 L. Koncentracije koje su značajno iznad minimalnih inhibitornih koncentracija za najznačajnije patogene su utvrđene u tkivima uključujući pluća, srce, bilijarni trakt/jetru, tonzile, srednje uho i nazalnu mukozu, kosti, kao i cerebrospinalnu, pleuralnu, prostatičnu i sinovijalnu tečnost. Pri ponovljenoj primeni uočeno je uvećanje od 8 - 15 % srednje vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), dok se stanje dinamičke ravnoteže u većini slučajeva postiže u okviru 48 - 72 sata, u zavisnosti od načina primene.

Prodiranje u pojedina tkiva

Ceftriakson prodire kroz moždane ovojnice. Stepem penetracije je najveći 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 % koncentracija u plazmi 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 majčino mleko (videti odeljak 4.6).

Vezivanje za proteine

Ceftriakson se reverzibilno vezuje za albumin. Vezivanje za proteine plazme približno iznosi 95 % kod plazma koncentracija nižih od 100 mg/L. Vezivanje je podložno saturaciji pa se udeo vezanog ceftriaksona 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 pod uticajem crevne flore.

Eliminacija

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre, farmakokinetika ceftriaksona je samo minimalno izmenjena sa blagim produženjem poluvremena eliminacije (manje od dva puta), čak i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije 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 oštećenjem funkcije jetre, poluvreme eliminacije ceftriaksona nije produženo, zbog kompenzatornog povećanja bubrežnog klirensa. Ovo je takođe posledica povećanja slobodne frakcije ceftriaksona u plazmi što doprinosi uočenom paradoksalnom povećanju ukupnog klirensa leka, sa povećanjem volumena distribucije paralelno povećanju ukupnog klirensa.

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

Poluvreme eliminacije ceftriaksona je produženo kod novorođenčadi. Od rođenja do uzrasta od 14 dana, koncentracije slobodnog ceftriaksona mogu biti povećane pod uticajem faktora kao što je smanjena glomerularna filtracija i promenjeno vezivanje za proteine. Tokom detinjstva, poluvreme eliminacije je kraće od onog kod novorođenčadi ili odraslih osoba.

Plazma klirens i volumen distribucije ukupnog ceftriaksona viši su kod novorođenčadi, odojčadi i dece u poređenju sa odraslim osobama.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna, a svi osnovni farmakokinetički parametri, osim poluvremena eliminacije, su dozno zavisni, ukoliko se zasnivaju na ukupnim koncentracijama leka, pa je njihovo povećanje manje od proporcionalnog sa povećanjem doze. Nelinearnost je posledica saturacije u vezivanju za proteine plazme pa se zbog toga uočava kod ukupnog ceftriaksona u plazmi, ali ne i kod slobodnog (nevezanog) ceftriaksona.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci iz studija na životinjama pokazuju da visoke doze soli ceftriakson-kalcijuma dovode do stvaranja konkremenata i precipitata u žučnoj kesi pasa i majmuna, što je dokazano da je reverzibilan proces.

Studije na životinjama nisu pokazale reproduktivnu toksičnost, kao ni genoksičnost.

Nisu sprovedene studije karcinogenog potencijala ceftriaksona.

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. *Ringer-ov* rastvor, *Hartman-ov* 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 se ne smeju mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja: Upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorene bočice:

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razbalaženja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip II, zatvorena zatvaračem od halogenbutil gume tip I, aluminijumskom kapičicom i plastičnim poklopcem (*flip off*) koja sadrži 1g ceftriaksona u obliku ceftriakson-natrijuma.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

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

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip II, zatvorena zatvaračem od halogenbutil gume tip I, aluminijumskom kapičicom i plastičnim poklopcem (*flip off*) koja sadrži 2g ceftriaksona u obliku ceftriakson-natrijuma.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica 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.

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:

1 g 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:

1 g 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:

2 g 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 *Hartman*-ov rastvor ili *Ringer*-ov rastvor (videti odeljak 6.2).

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

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

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

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x1 g: 515-01-01676-21-001

Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x2 g: 515-01-01678-21-001

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

Datum prve dozvole:

Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x1 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, 10x1 g: 07.04.2022.

Ceftriaxon-MIP, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 10x2 g: 07.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2022.