

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

CEFTRIAKSON PONTUS, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

CEFTRIAKSON PONTUS, 2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: ceftriakson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CEFTRIAKSON PONTUS, 1g, prašak za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 1 g ceftriaksona u obliku ceftriakson-natrijuma.

CEFTRIAKSON PONTUS, 2 g, prašak za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 2 g ceftriaksona u obliku ceftriakson-natrijuma.

Jedan gram ceftriakson-natrijuma sadrži 3,6 mmol (82,8 mg) natrijuma.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak: skoro beo do žućkast, kristalni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek CEFTRIAKSON PONTUS 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 CEFTRIAKSON PONTUS 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.

Lek CEFTRIAKSON PONTUS treba primenjivati zajedno sa drugim antibioticima uvek kada se mogući raspon bakterijskih uzročnika ne poklapa sa spektrom delovanja leka CEFTRIAKSON PONTUS (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 mikroorganizama, mesta i vrste infekcije, kao i od starosti i funkcije jetre i bubrega pacijenta.

Preporučene doze u tabelama koje slede su 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) koji zahtevaju poseban režim doziranja:

Akutni otitis media

Može se primeniti pojedinačna intramuskularna doza leka CEFTRIAKSON PONTUS 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 PONTUS može biti efikasan kada se primenjuje intramuskularno u dozi od 1-2 g dnevno tokom 3 dana.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta

Doza 2 g kao pojedinačna preoperativna doza.

Gonoreja

Doza 500 mg kao pojedinačna intramuskularna doza.

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 500 mg – 1 g jednom dnevno, mogu se povećati do 2 g dnevno u slučaju

neurosifilisa 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

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	Intra-abdominalne 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 opsega.

** ako se primenjuju doze veće od 2 g dnevno, može se razmotriti primena leka 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 CEFTRIAKSON PONTUS od 50 mg/kg. Ograničeni podaci ukazuju na to da u slučajevima teških oblika bolesti kod dece ili kada je početna terapija bila neuspešna, lek CEFTRIAKSON PONTUS 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 doza pre hirurške intervencije

Sifilis

Uobičajene preporučene doze su 75-100 mg/kg (maksimalno 4 g) jednom dnevno tokom 10-14 dana. Preporuke za doze kod sifilisa, uključujući neurosifilis, zasnovane su na veoma ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne vežeće 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 uzrasta 0-14 dana

Lek CEFTRIAKSON PONTUS 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	Intra-abdominalne infekcije
		komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		vanbolnički stečena pneumonija
		bolnička 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 leka CEFTRIAKSON PONTUS od 50 mg/kg.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta
Doza 20-50 mg/kg kao pojedinačna doza pre hirurške intervencije.

Sifilis

Uobičajena preporučena doza je 50 mg/kg jednom dnevno tokom 10-14 dana. Preporuke za doze kod sifilisa, uključujući neurosifilis, zasnovane su na veoma 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

Nije potrebno prilagođavanje dozu za starije osobe, ukoliko je funkcija bubrega i jetre zadovoljavajuća.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Raspoloživi podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre ukoliko funkcija bubrega nije oštećena.

Nema dovoljno podataka iz ispitivanja na pacijentima sa ozbiljnim oštećenjem jetre (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem 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 dijalize. Ceftriakson se ne može ukloniti peritonealnom dijalizom ni hemodijalizom.

Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti, nakon primene leka.

Način primene

Intramuskularna primena

Lek CEFTRIAKSON PONTUS se može primeniti kao duboka intramuskularna injekcija. Intramuskularnu injekciju treba primeniti u mišićnu masu relativno velikog mišića, ali se ne sme primeniti više od 1 g leka na 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 CEFTRIAKSON PONTUS se može primeniti i kao intravenska infuzija u trajanju od preko 30 minuta (preporučeni način primene) ili kao spora intravenska injekcija u trajanju od preko 5 minuta. Intravenska intermitentna injekcija treba da se da u trajanju od 5 minuta, poželjno u veliku venu. Intravenske doze od 50 mg/kg kod odojčadi i dece uzrasta do 12 godina treba dati kao infuziju. Kod novorođenčadi, intravenske doze treba primenjivati u trajanju od preko 60 minuta kako bi se smanjio potencijalni rizik od bilirubinske encefalopatije (videti 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. Ringerov ili Hartmanov rastvor) ne smeju se koristiti za rekonstituciju bočica 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 dati 30-90 minuta pre hirurške intervencije.

Za uputstva vezana sa rekonstitucijom/razblaženjem leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na ceftriakson ili na bilo koji drugi cefalosporinski antibiotik ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Teška reakcija preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji drugi antibiotik beta-laktamske strukture (penicilini, monobaktami i karbapenemi) u anamnezi.

Ceftriakson je kontraindikovano kod:

- pretermalne novorođenčadi do postmenstrualnog perioda od 41 nedelje (gestacijski period + hronološki period)*
- termalne novorođenčadi (uzrasta do 28 dana):
 - sa hiperbilirubinemijom, žuticom, ili kod kojih postoji hipoalbuminemija ili acidoza jer su ovo stanja kod kojih je verovatno da je vezivanje bilirubina narušeno*
 - ukoliko je kod njih potrebna (ili se očekuje da bude potrebna) primena kalcijuma intravenski ili infuzija na bazi kalcijuma, zbog rizika od precipitacije soli ceftriakson-kalcijuma (videti odeljke 4.4, 4.8 i 6.2).

**In vitro* studije su pokazale da ceftriakson može da istisne bilirubin sa njegovih mesta vezivanja za serumske albumine, vodeći ka mogućem riziku od bilirubinske encefalopatije kod ovih pacijenata.

Pre intramuskularne primene ceftriaksona rekonstituisanog rastvorom lidokaina moraju se isključiti kontraindikacije na lidokain (videti odeljak 4.4). Videti informacije o lidokainu u odgovarajućem Sažetku karakteristika leka, a posebno deo *Kontraindikacije*.

Rastvor ceftriaksona koji sadrži lidokain nikada ne sme biti primenjen intravenskim putem.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Kao i kod svih beta–laktamskih antibiotika zabeležene su teške i povremeno fatalne reakcije preosetljivosti (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave teških reakcija preosetljivosti primena ceftriaksona se mora odmah obustaviti i primeniti odgovarajuće hitne mere. Pre započinjanja terapije, potrebno je utvrditi da li pacijent u anamnezi ima teške reakcije preosetljivosti na ceftriakson, druge cefalosporine ili na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika. Savetuje se oprez ukoliko se ceftriakson primenjuje kod pacijenata sa blažim reakcijama preosetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike u anamnezi.

Kod primene ceftriaksona prijavljene su teške kožne neželjene reakcije (*Stevens Johnson-ov sindrom* ili *Lyell 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 opasne po život ili sa smrtonposnim ishodom; međutim njihova učestalost je nepoznata (videti odeljak 4.8).

Interakcija sa proizvodima koji sadrže kalcijum

Opisani su slučajevi pojave precipitata ceftriakson-kalcijuma u plućima i bubrezima sa fatalnim ishodom, kod prevremeno rođene i terminske novorođenčadi starosti od jednog meseca. U najmanje jednom slučaju, pacijent je primao ceftriakson i kalcijum u različito vreme, kroz odvojene infuzione linije. U dostupnoj naučnoj literaturi ne postoje izveštaji o potvrđenoj intravaskularnoj precipitaciji kod pacijenata, osim novorođenčadi, na terapiji ceftriaksonom i rastvorima koji sadrže kalcijum ili bilo kojim drugim proizvodom na bazi kalcijuma. *In vitro* studije su pokazale da kod novorođenčadi postoji povećan rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma u poređenju sa drugim starosnim grupama.

Kod svih pacijenata, bez obzira na starosnu grupu, ceftriakson se ne sme mešati ili istovremeno primenjivati sa bilo kojim rastvorom za intravensku primenu na bazi kalcijuma, čak i u slučaju primene putem različitih infuzionih linija ili na različitim mestima primene infuzije. Međutim, kod pacijenata uzrasta iznad 28 dana, ceftriakson i rastvori kalcijuma mogu se primenjivati, jedan za drugim, ukoliko se koriste infuzione linije na različitim mestima ili ukoliko se infuzione linije menjaju ili detaljno ispiraju između infuzija korišćenjem fiziološkog rastvora, kako bi se izbegla precipitacija. Kod pacijenata kod kojih je potrebna kontinuirana infuzija rastvora za totalnu parenteralnu ishranu (TPI) koji sadrže kalcijum, lekar treba da razmotri upotrebu alternativnog antibiotika čija primena ne nosi sličan rizik od precipitacije. Ukoliko se primena ceftriaksona smatra neophodnom kod pacijenata kod kojih je potrebna kontinuirana parenteralna ishrana, TPI rastvori i ceftriakson se mogu primeniti istovremeno, ali putem različitih infuzionih linija na različitim mestima primene. Alternativno, infuzija TPI rastvora se može obustaviti u vreme primene infuzije ceftriaksona, uz ispiranje infuzionih linija između rastvora (videti odeljke 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene ceftriaksona kod novorođenčadi, odojčadi i dece su utvrđene pri doziranju koje je opisano u delu *Doziranje i način primene* (videti odeljak 4.2). Ispitivanja su pokazala da ceftriakson, kao i neki drugi cefalosporini, može istisnuti bilirubin iz veze sa albuminima u serumu.

Lek CEFTRIAKSON PONTUS je kontraindikovan kod pretermijske i terminske novorođenčadi kod kojih postoji rizik od razvoja bilirubinske encefalopatije (videti odeljak 4.3).

Imunski posredovana hemolitička anemija

Kod pacijenata na terapiji cefalosporinima, uključujući ceftriakson, uočena je imunski posredovana hemolitička anemija (videti odeljak 4.8). Tokom terapije ceftriaksonom, kako kod dece tako i kod odraslih, prijavljeni su teški slučajevi hemolitičke anemije, uključujući i one sa smrtnim ishodom.

Ukoliko u toku terapije ceftriaksonom dođe do razvoja anemije, treba razmotriti dijagnozu anemije povezane sa primenom ceftriaksona, a primenu ovog leka obustaviti do utvrđivanja etiologije.

Dugoročna terapija

U slučaju produžene terapije potrebno je u redovnim vremenskim razmacima kontrolisati kompletnu krvnu sliku.

Kolitis/prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama

Kolitis povezan sa primenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis su zabeleženi pri primeni skoro svih antibiotika, uključujući ceftriakson, i mogu varirati u težini od blagog do životno ugrožavajućeg. Zbog toga, značajno je razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih dođe do pojave dijareje tokom ili nakon primene ceftriaksona (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti obustavljanje primene ceftriaksona i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smeju se primenjivati lekovi koji inhibiraju peristaltiku. Kao i pri primeni drugih antibiotika, može doći do razvoja superinfekcija uzrokovanih neosetljivim mikroorganizmima.

Teška insuficijencija bubrega i jetre

U slučajevima teške insuficijencije bubrega i jetre savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 4.2).

Uticaj na serološke testove

Može doći do uticaja na Coombs test, jer ceftriakson može dovesti do lažno pozitivnih rezultata ispitivanja. Ceftriakson takođe može dovesti do lažno pozitivnih rezultata za galaktozemiju (videti odeljak 4.8). Neenzimske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Tokom terapije ceftriaksonom određivanje glukoze u urinu treba sprovesti korišćenjem enzimskih metoda (videti odeljak 4.8).

Prisustvo ceftriaksona može lažno smanjiti procenjenu koncentraciju glukoze u krvi utvrđenu korišćenjem nekih sistema za praćenje glukoze. Potrebno je pratiti uputstvo za upotrebu svakog sistema. Ukoliko je potrebno, mogu se koristiti alternativne metode testiranja.

Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničeni spektar antibakterijske aktivnosti pa monoterapija možda neće biti odgovarajuća za određene vrste infekcija osim u slučaju kada je uzročnik već potvrđen (videti odeljak 4.2). U slučaju polimikrobnih infekcija, gde patogeni na koje se sumnja uključuju mikroorganizme rezistentne na ceftriakson, potrebno je razmotriti primenu još jednog dodatnog antibiotika.

Primena lidokain-hidrohlorida

U slučaju da se rekonstitucija vrši rastvorom lidokain-hidrohlorida, dobijeni rastvor se može primeniti isključivo intramuskularnom injekcijom. Pre primene neophodno je razmotriti kontraindikacije, upozorenja i druge relevantne informacije u odgovarajućem Sažetku karakteristika leka za lidokain (videti odeljak 4.3). Rastvor sa lidokainom se nikada ne sme primeniti intravenskim putem.

Bilijarna litijaza

Kada se na sonogramu uoče senke, potrebno je razmotriti mogućnost postojanja precipitata ceftriakson-kalcijuma. Senke, za koje se pogrešno smatralo da su posledica kamena u žuči, su uočene pri sonogramu žučne kese pri čemu je njihova pojava bila češća pri primeni doza ceftriaksona od 1 g na dan ili više. Poseban oprez je potreban kod pedijatrijske populacije. Ovi precipitati se povlače po obustavi terapije ceftriaksonom. Retko su precipitati ceftriakson-kalcijuma povezivani sa pojavom simptoma. U slučajevima kada dođe do pojave simptoma, preporučuje se konzervativno nehirurško lečenje, dok lekar treba da razmotri obustavu terapije ceftriaksonom na osnovu procene odnosa koristi i rizika u svakom pojedinačnom slučaju (videti odeljak 4.8).

Bilijarna staza

Kod pacijenata na terapiji ceftriaksonom prijavljeni su slučajevi pankreatitisa, moguće kao posledica bilijarne opstrukcije (videti odeljak 4.8). Kod većine pacijenata postojali su faktori rizika za bilijarnu stazu i mulj u žučnoj kesici npr. prethodno ozbiljnije lečenje, teška bolest i totalna parenteralna ishrana. Okidač ili dodatni faktor bilijarne precipitacije povezane sa primenom ceftriaksona se ne može isključiti.

Renalna litijaza

Prijavljeni su slučajevi renalne litijaze, koja je reverzibilna po obustavi primene ceftriaksona (videti odeljak 4.8). U slučajevima sa pojavom simptoma potrebno je uraditi ultrazvučni pregled. Primena kod pacijenata sa renalnom litijazom ili hiperkalcijurijom u anamnezi treba da bude bazirana na proceni lekara o odnosu koristi

i rizika u konkretnom slučaju.

Jarisch-Herxheimer reakcija (JHR)

Kod pojedinih pacijenata sa infekcijom spirohetama može doći do ispoljavanja Jarisch-Herxheimerova reakcija (JHR) ubrzo nakon početka terapije. JHR je obično samolimitirajuće stanje ili se može kontrolisati simptomatskom terapijom. Antibiotiku terapiju ne treba prekinuti ukoliko dođe do ovakve reakcije.

Encefalopatija

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

Natrijum

Lek CEFTRIAKSON PONTUS, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, sadrži 82,8 mg natrijuma po bočici od 1 g, što je ekvivalentno 4,14% maksimalno preporučenog dnevnog unosa natrijuma od 2g za odrasle, prema preporukama SZO.

Lek CEFTRIAKSON PONTUS, 2g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, sadrži 166 mg natrijuma po bočici od 2 g, što je ekvivalentno 8,3% maksimalno preporučenog dnevnog unosa natrijuma od 2g za odrasle, prema preporukama SZO.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rastvarače koji sadrže kalcijum (npr. Ringerov ili Hartmanov rastvor) ne treba koristiti za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razblaženje rekonstituisanog rastvora za intravensku primenu, zbog mogućnosti nastajanja precipitata. Do precipitacije ceftriakson-kalcijuma takođe može doći pri mešanju ceftriaksona sa rastvorima koji sadrže kalcijum u istoj intravenskoj liniji. Ceftriakson se ne sme istovremeno primenjivati sa intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući kontinuirane infuzije na bazi kalcijuma, kao što je parenteralna ishrana primenjena putem seta za infuziju sa Y injekcionim portom. Međutim, kod pacijenata isključujući novorođenčad, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum se mogu primeniti jedan za drugim ukoliko se infuzione linije detaljno isperu između infuzija korišćenjem kompatibilnog rastvora. U *in vitro* studijama sprovedenim na plazmi odraslih i plazmi novorođenčadi, dobijenim iz krvi pupčane vrpce, su pokazale povećan rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma kod novorođenčadi (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Istovremena primena oralnih antikoagulanasa može pojačati antagonizam vitamina K i rizik od pojave krvarenja. Preporučuje se učestalo praćenje INR vrednosti (engl. - *International Normalised Ratio*) i prilagođavanje doziranja antagoniste vitamina K u skladu sa tim, kako tokom, tako i nakon terapije ceftriaksonom (videti odeljak 4.8).

Postoje kontradiktorni podaci o mogućem povećanju renalne toksičnosti aminoglikozida kada se koriste istovremeno sa cefalosporinima. U ovakvim slučajevima potrebno je brižljivo pridržavanje kliničke prakse odnosno preporučenog praćenja vrednosti aminoglikozida i funkcije bubrega.

U jednoj *in vitro* studiji primećen je antagonizam hloramfenikola i ceftriaksona. Klinički značaj ovog podatka nije poznat.

Nisu prijavljene interakcije između ceftriaksona i oralnih preparata koji sadrže kalcijum, kao ni interakcije između intramuskularno primenjenog ceftriaksona i lekova na bazi kalcijuma za intravensku ili oralnu primenu.

Kod pacijenata na terapiji ceftriaksonom može doći do pojave lažno pozitivnih rezultata Coombs testa. Ceftriakson, kao i drugi antibiotici, može voditi lažno pozitivnim rezultatima za galaktozemiju. Takođe, neenzimske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Zbog ovoga je za vreme terapije ceftriaksonom potrebno određivati koncentraciju glukoze u urinu primenom enzimskih

metoda.

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

Istovremena primena probenecida ne smanjuje eliminaciju ceftriaksona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ceftriakson prolazi kroz placentalnu barijeru. Postoje ograničeni podaci o upotrebi ceftriaksona kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu embrio-fetalnog, perinatalnog i postnatalnog razvoja (videti odeljak 5.3). Ceftriakson se u trudnoći naročito u prvom trimestru sme primeniti, samo ukoliko korist prevazilazi rizik.

Dojenje

Ceftriakson se u malim koncentracijama izlučuje u majčino mleko, ali pri primeni terapijskih doza kod majke ne očekuju se efekti na odojče. Međutim, ne može se isključiti rizik od dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrana. Treba uzeti u obzir mogućnost senzibilizacije. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija ceftriaksonom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije ceftriaksonom za majku.

Plodnost

Studije reproduktivne toksičnosti nisu dale dokaze o štetnim uticajima na plodnost muškaraca ili žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom terapije ceftriaksonom može doći do pojave neželjenih dejstava (npr. vrtoglavica) koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da sa oprezom voze ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva ceftriaksona su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, dijareja, osip i povećanje nivoa enzima jetre. Učestalost neželjenih dejstava na ceftriakson utvrđena je iz podataka kliničkih studija. Za klasifikaciju učestalosti korišćena je sledeća konvencija:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

Klasa sistema organa	često	povremeno	retko	nepoznata učestalost ^a
Infekcije i infestacije		gljivične infekcije genitalne	pseudomembranski 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> ova reakcija ^b
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja vrtočlavlja	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 hepatična holestaza ^{b,c} hepatitis ^c
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	svrab	urtikarija	<i>Stevens Johnson-ov</i> sindrom ^b toksična epidermalna nekroliza ^b multiformni eritem akutna generalizovana engzantematozna pustuloza reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^b
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			hematurija glikozurija	oligurija precipitacija u bubrezima reverzibilnog karaktera
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		flebitis bol na mestu primene injekcije pireksija	edem drhtavica	
Ispitivanja		Povećana koncentracija kreatinina u krvi		lažno pozitivni rezultati <i>Coombs</i> testa ^b lažno pozitivni rezultati za galaktozemiju ^b lažno pozitivni rezultati neenzimskih metoda za određivanje glukoze ^b

^a Zasnovano na postmarketinškim izveštajima. Imajući u vidu da su ove reakcije spontano prijavljene u populaciji nepoznatog obima, nije moguće s pouzdanošću proceniti njihovu učestalost koja je zbog toga kategorisana kao nepoznata.

^b Videti odeljak 4.4.

^c Obično reverzibilna nakon obustavljanja terapije ceftriaksonom.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Infekcije i infestacije

Pojava dijareje nakon primene ceftriaksona može biti povezana sa bakterijom *Clostridium difficile*. Potrebno je sprovesti i održavati odgovarajuću ravnotežu tečnosti i elektrolita (videti odeljak 4.4).

Precipitacija ceftriakson-kalcijuma

Retko su prijavljivane teške i u nekim slučajevima fatalne neželjene reakcije kod preterminske i terminske novorođenčadi (uzrasta ispod 28 dana) koja su bila podvrgnuta intravenskoj terapiji ceftriaksonom i kalcijumom. Precipitati soli ceftriakson-kalcijuma primećeni su nakon smrti u plućima i bubrezima. Visok rizik od precipitacije kod novorođenčadi je posledica njihovog malog volumena krvi i dužeg poluvremena eliminacije ceftriaksona u poređenju sa odraslim osobama (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Slučajevi precipitacije ceftriaksona u urinarnom traktu prijavljeni su uglavnom kod dece na terapiji velikim dozama (npr ≥ 80 mg/kg/dan ili kada ukupna doza prelazi 10 g) i kod koje su postojali drugi faktori rizika (npr. dehidracija, nepokretnost pacijenta). Ovaj događaj može biti asimptomatski ili praćeni simptomima, i može voditi obstrukciji uretre i postrenalnoj akutnoj renalnoj insuficijenciji, ali je obično reverzibilan po obustavljanju terapije ceftriaksonom (videti odeljak 4.4).

Precipitacija ceftriakson-kalcijuma u žučnoj kesi primećena je primarno kod pacijenata na terapiji dozama većim od uobičajenih preporučenih doza. Prospektivne studije kod dece pokazale su različitu incidencu precipitacije pri intravenskoj aplikaciji, u nekim studijama i preko 30%. Čini se da je incidenca manja pri primeni spore infuzije (20-30 minuta). Ova pojava je obično asimptomatska, ali je u retkim slučajevima precipitacija praćena pojavom kliničkih simptoma kao što su bol, mučnina i povraćanje. Kod ovakvih slučajeva preporučuje se simptomatska terapija. Precipitacija je obično reverzibilna po obustavljanju 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

Pri predoziranju može doći do pojave simptoma kao što su mučnina, povraćanje i dijareja. Koncentraciju ceftriaksona nije moguće smanjiti primenom hemodijalize ili peritonealne dijalize. Ne postoji specifičan antidot. Terapija predoziranja treba da bude simptomatska.

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 (*penicillin binding proteins, PBPs*) što dovodi do prekida biosinteze zida ćelije (peptidoglikana), a onda do lize i smrti bakterijske ćelije.

Rezistencija

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

- hidroliza posredovana beta-laktamazama, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (*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 Gram-negativnih bakterija;
- bakterijske efluks pumpe.

Testiranje graničnih vrednosti osetljivosti

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

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>	≤ 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
Nije vezano uz određenu vrstu	≤ 1 ^d	> 2

^a Osetljivost utvrđena iz podataka o osetljivosti na cefoksitin.

^b Osetljivost utvrđena iz podataka o osetljivosti na penicilin.

^c Izolati sa MIK ceftriaksona iznad granične vrednosti osetljivosti su retki, i ukilko se pronađu potrebno ih je ponovo testirati, a u slučaju potvrde poslati u referentnu laboratoriju.

^d Granične vrednosti se odnose na dnevnu intravensku dozu od 1 x 1 g i veliku dozu od najmanje 1 x 2 g.

Klinička efikasnost kod specifičnih patogena

Prevalenca stečene rezistencije za određene vrste mikroorganizama može varirati u odnosu na geografski položaj i vremensko razdoblje, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno u lečenju teških infekcija. Po potrebi, treba tražiti mišljenje eksperta kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene ceftriaksona barem u nekim vrstama infekcija upitna.

UOBIČAJENO OSETLJIVE VRSTE
<u>Gram-pozitivni aerobi</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (osetljivi na meticilin) ^f
<i>Staphylococci</i> koagulaza negativni (osetljiv na metilicin) ^f
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Viridans</i> 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
<u>Gram-pozitivni aerobi</u>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Gram-negativni aerobi</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<u>Anaerobi</u>
<i>Clostridium difficile</i>
<u>Ostale vrste</u>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

[‡] Sve stafilokoke rezistentne na meticilin su rezistentne na ceftriakson.

⁺ Stopa rezistencije veća od 50% u najmanje jednom od regiona.

[%] Sojevi koji proizvode ESBL (*extended spectrum beta-lactamases*) su uvek rezistentni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Intramuskularna primena

Srednja vrednost maksimalnih koncentracija ceftriaksona nakon primene intramuskularne injekcije je približno polovina koncentracije uočene nakon primene ekvivalentnih doza intravenskim putem. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon primene pojedinačne intramuskularne doze od 1 g je oko 81 mg/L i postiže se 2-3 sata nakon primene. Površina ispod krive nakon intramuskularne primene je ekvivalentna onoj koja nastaje po intravenskoj primeni ekvivalentne doze.

Intravenska primena

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

Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona je 7-12 l. Koncentracije koje su značajno iznad minimalne inhibitorne koncentracije za najznačajnije patogene su utvrđene u tkivima uključujući pluća, srce, bilijarni trakt/jetru, tonzile, srednje uho i nazalnu mukozu, kosti, kao i cerebrospinalnu, pleuralnu, prostatnu i sinovijalnu tečnost. Nakon primene ponovljenih doza primećeno je uvećanje srednje vrednosti od 8-15% 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 kada su moždane ovojnice zahvaćene zapaljenjem. Srednja vrednost koncentracija ceftriaksona u cerebrospinalnoj tečnosti iznosi do 25% od koncentracije u plazmi kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom, u poređenju sa 2% od koncentracije u plazmi kod pacijenata kod kojih ne postoji zapaljenje moždanih ovojnica. Maksimalne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tečnosti se postižu za približno 4-6 sati nakon primene intravenske injekcije.

Ceftriakson prolazi placentalnu barijeru i u malim koncentracijama se izlučuje u majčino mleko entracijama (videti odeljak 4.6).

Vezivanje za proteine

Ceftriakson se reverzibilno vezuje za albumine. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 95% pri koncentracijama u plazmi manjim od 100 mg/L. Vezivanje je podložno zasićenju pa se udeo vezanog ceftriaksona smanjuje pri povećanju koncentracija (do 85% pri koncentraciji u plazmi od 300 mg/L).

Biotransformacija

Ceftriakson se ne metaboliše sistemski, ali biva konvertovan u neaktivne metabolite pod uticajem crevne flore.

Eliminacija

Klirens iz plazme ukupnog ceftriaksona (vezanog i nevezanog) je 10-22 mL/min. Renalni klirens je 5-12 mL/min. Udeo od 50-60% ceftriaksona se izluči nepromenjeno urinom, primarno glomerularnom filtracijom, dok 40-50% biva izlučeno nepromenjeno putem žuči. Poluvreme eliminacije ukupnog ceftriaksona kod odraslih je oko 8 sati.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre farmakokinetika ceftriaksona menja se minimalno pri čemu je poluvreme eliminacije samo blago produženo (manje nego dvostruko) čak i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Relativno blago produženje poluvremena eliminacije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega se objašnjava kompenzatornim povećanjem nerenalnog klirensa, što je posledica smanjenog vezivanja za proteine plazme i posledičnog povećanja nerenalnog klirensa ukupnog ceftriaksona.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre poluvreme eliminacije ceftriaksona nije produženo usled kompenzatornog povećanja bubrežnog klirensa kreatinina. Ovo je takođe posledica povećanja udela nevezanog ceftriaksona u plazmi što doprinosi uočenoj paradoksalnoj povećanju ukupnog klirensa leka, sa povećanjem u volumenu distribucije paralelno povećanju ukupnog klirensa.

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijih od 75 godina prosečno poluvreme eliminacije je obično 2 do 3 puta duže od onog kod mladih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Poluvreme eliminacije ceftriaksona je produženo kod novorođenčadi. Od rođenja do 14 dana starosti, koncentracije slobodnog ceftriaksona mogu biti dodatno uvećane posredstvom faktora kao što su smanjena glomerularna filtracija i izmenjeno vezivanje za proteine. Tokom detinjstva, poluvreme eliminacije je kraće od onog kod novorođenčadi ili odraslih.

Klirens iz plazme i volumen distribucije ukupnog ceftriaksona su veći kod novorođenčadi, odojčadi i dece u poređenju sa odraslim osobama.

Linearnost/nelinearnost

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

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Kao i sa drugim beta-laktamskim antibioticima, farmakokinetički-farmakodinamički indeks koji pokazuje najbolju korelaciju sa efikasnošću *in vivo* je procenat intervala doziranja u kome koncentracija nevezanog ceftriaksona ostaje iznad minimuma inhibitorne koncentracije (MIK) ceftriaksona za određenu ciljnu vrstu (tj. %T > MIK).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci iz studija na životinjama pokazuju da velike doze soli ceftriakson-kalcijuma dovode do stvaranja konkremenata i precipitata u žučnoj kesii pasa i majmuna, što dokazuje da se radi o reverzibilnom procesu. Studije na životinjama nisu pokazale reproduktivnu toksičnost, kao ni genotoksičnost. Nisu sprovedene studije karcinogenog potencijala ceftriaksona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Na osnovu literaturnih podataka, ceftriakson nije kompatibilan sa amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom, aminoglikozidima i labetalolom.

Rastvori koji sadrže ceftriakson se ne smeju mešati ili dodavati drugim sredstvima, osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6. Naročito, rastvarače koji sadrže kalcijum (npr. Ringerov ili Hartmanov rastvor) ne treba koristiti za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razblaženje rekonstituisanog rastvora za intravensku primenu, zbog mogućnosti nastajanja precipitata. Ceftriakson se ne sme mešati ili istovremeno primenjivati sa rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući totalnu parenteralnu ishranu (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8). Ukoliko je potrebno istovremeno primeniti još jedan antibiotik sa lekom CEFTRIAKSON PONTUS, za primenu ne treba koristiti isti špric ili isti infuzioni rastvor.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena za 6 sati na temperaturi do 25°C i za 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija/razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog leka:

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek CEFTRIAKSON PONTUS, 1g, prašak za injekciju/infuziju

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (hidrolitičke otpornosti tip II) zapremine 20 mL zatvorene sa (20 mm) sivim bromobutil gumenim čepom, (20 mm) aluminijumskim prstenom i plastičnim poklopcem plave boje (*flip-off*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa po 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju (10 x 1 g) i Uputstvo za lek.

Lek CEFTRIAKSON PONTUS, 2 g, prašak za injekciju/infuziju

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (hidrolitičke otpornosti tip II) zapremine 50 mL zatvorene sa (20 mm) sivim bromobutil gumenim čepom, (20 mm) aluminijumskim prstenom i plastičnim poklopcem bele boje (*flip-off*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa po 2 g praška za rastvor za injekciju/infuziju (10 x 2 g) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala

Rekonstitucija praška za injekciju/infuziju

Preporučuje se upotreba sveže rekonstruisanog rastvora. Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja leka, videti odeljak 6.3.

Ceftriakson se ne sme mešati u istom špricu ni sa jednim drugim lekom osim 1% rastvorom lidokain-hidrohlorid (samo za intramuskularnu injekciju).

Infuziona linija se mora isprati posle svake upotrebe.

Intramuskularna injekcija

Ceftriakson Pontus 1g prašak rekonstituisati sa 3,5 mL 1% rastvora lidokain-hidrohlrida.

Ceftriakson Pontus 2 g prašak rekonstituisati sa 7,0 mL 1% rastvora lidokain-hidrohlrida.

Rastvor se primenjuje intramuskularno injekcijom, duboko u mišić. Doze veće od 1 g, treba podeliti na jednake delove i primeniti na različitim mestima.

Rastvor lidokaina ne sme se primeniti intravenski.

Intravenska injekcija

Rastvor za intravensku primenu putem injekcije se priprema tako što se sadržaj bočice (praška) ceftriaksona rekonstituisati u 10 mL vode za injekcije. Injekciju treba primeniti sporo u periodu od 5 minuta direktno u venu ili sistemom za intravensku infuziju.

Zapremina istisnutog 1g ceftriaksona je 0,71 mL u vodi za injekcije i u 1% rastvoru lidokain-hidrohlrida.

Dodavanjem 10 mL vode za injekcije, koncentracija rekonstituisanog rastvora je 93,37 mg/mL. Dodavanjem 3,5 mL 1% rastvora lidokain-hidrohlrida koncentracija rekonstituisanog rastvora je 237,53 mg/mL.

Zapremina istisnutog 2 g ceftriaksona je 1,4 mL u 1% rastvoru lidokain-hidrohlrida. Dodavanjem 7 mL 1% rastvora lidokain-hidrohlrida, koncentracija rekonstituisanog rastvora je 238,09 mg/mL.

Intravenska infuzija

Lek Ceftriakson Pontus 1g prašak i Ceftriakson Pontus 2 g prašak rekonstituisati sa 20 do 40 mL jednog od sledećih rastvora koji ne sadrže kalcijum: 0,9% rastvor natrijum-hidrohlrida, rastvor 0,45% natrijum-hidrohlrida i 2,5% dekstroze, 5% rastvor dekstroze, 10% rastvor dekstroze, 6% rastvor dekstrana u 5% dekstrozi, 6-10% rastvor hidroksietil skroba, voda za injekcije. Infuziju treba primeniti u periodu od najmanje 30 minuta. Takođe, pogledati informacije u odeljku 6.2.

Zapremina istisnutog 2g ceftriaksona je 1,37 mL u vodi za injekcije. Dodavanjem 40 mL vode za injekcije, koncentracija rekonstituisanog rastvora je 48,34 mg/mL.

Kod novorođenčadi, intravenske doze se daju preko 60 minuta kako bi se umanjio potencijalni rizik od bilirubinske encefalopatije.

Nakon primene, preporučuje se da se intravenska linija ispere rastvorom natrijum hidrohlrida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju kako bi se obezbedila primena kompletne doze. Ovo je neophodno pošto je ukupna zapremina kratke infuzije (40 – 50 mL) samo nešto veća od mrtvog prostora volumetrijske pumpe ili seta za gravitaciju infuzije koji se obično kreće u opsegu od 20 – 30 mL (za više informacija, pogledajte <https://nivas.org.uk/contentimages/main/NIVAS-Infusion-flushing-guidelines-2021-Version-3-2-FINAL.pdf>). Shodno tome, nakon primene, značajan deo kratke infuzije će i dalje biti u setu za infuziju ili cevčici. Ova rezidualna zapremina može da ugrozi pacijentovu terapiju koja zahteva u potpunosti propisanu količinu ceftriaksona.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PONTUS PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Obilićev venac 15, sprat VIII, Beograd-Stari grad

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

CEFTRIAKSON PONTUS, 1g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju 515-01-03588-21-001

CEFTRIAKSON PONTUS, 2g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju 515-01-03589-21-001

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

CEFTRIAKSON PONTUS, 1g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju: 25.10.2023.

CEFTRIAKSON PONTUS, 2g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju: 25.10.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2023.