

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LONGACEPH 1 g prašak za rastvor za injekciju/infuziju  
INN: ceftriakson

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica praška za rastvor za injekciju/infuziju sadrži: ceftriaksona 1 g (u obliku ceftriakson-natrijuma) (za pomoćne supstance vidjeti tačku 6.1.).

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Osnovni farmaceutski oblik: prašak za rastvor za injekciju/infuziju  
Prašak je skoro bijel ili žućkast kristalan prašak, slabo higroskopan.  
Finalni farmaceutski oblik: rastvor za injekciju/infuziju

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

LONGACEPH je indikovano u terapiji sljedećih infekcija kod odraslih i djece, uključujući i novorođenčad rođenu u terminu:

- bakterijski meningitis,
- vanbolnička 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.

LONGACEPH se može koristiti:

- u terapiji akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća kod odraslih,
- u terapiji diseminovane Lajmske borelioze (rana faza (stadijum II) i kasna faza (stadijum III)) kod odraslih i djece, uključujući novorođenčad od 15-og dana života,
- za prije-operativnu profilaksu infekcija operativnog mjesta,
- kod pacijenata sa neutropenijom i povišenom tjelesnom temperaturom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije,
- kod pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana sa nekom od gore navedenih infekcija.

LONGACEPH treba dati u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lijekovima uvijek kada postoji mogućnost da bakterija koja izaziva infekciju ne spada u spektar onih koje su osjetljive na ceftriakson (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smjernice za pravilnu upotrebu antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

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

Preporučene doze u tabelama koje slijede predstavljaju uobičajene preporučene doze u ovim indikacijama. U posebno teškim slučajevima, potrebno je razmotriti veću dozu u preporučenom doznom rasponu.

**Odrasli i djeca starija od 12 godina (≥ 50 kg)**

Doza ceftriaksona*	Učestalost primjene**	Indikacije
1 - 2 g	jednom dnevno	vanbolnička 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	liječenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom tjelesnom temperaturom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
		bakterijski endokarditis
		bakterijski meningitis

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

\*\* Može se razmotriti primjena dva puta dnevno (svakih 12 sati) ako se primjenjuju doze veće od 2 g dnevno.

**Indikacije za odrasle i djecu stariju od 12 godina (≥ 50 kg) koje zahtijevaju poseban režim doziranja:**

**Akutni otitis media**

Može se primijeniti pojedinačna intramuskularna doza lijeka LONGACEPH 1-2 g. Ograničeni podaci ukazuju na to da kod pacijenata sa teškom infekcijom ili onih kod kojih je prethodna terapija bila neuspješna, lijek LONGACEPH može biti efikasan kada se primjenjuje intramuskularno u dozi 1-2 g dnevno, tokom 3 dana.

Preoperativana profilaksa infekcija operativnog mjesta

2 g kao pojedinačna doza, prije operacije.

Gonoreja

500 mg kao pojedinačna intramuskularna doza.

Sifilis

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

Diseminovana Lajmska boreliozna (rana faza (stadijum II) i kasna faza (stadijum III))  
2 g jednom dnevno tokom 14-21 dana. Preporučeno trajanje liječenja varira i treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne zvanične smjernice.

***Pedijatrijska populacija***

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

Djeca tjelesne mase od 50 kg ili više treba dati uobičajenu dozu za odrasle.

Doza ceftriaksona*	Učestalost primjene**	Indikacije
50-80 mg/kg	jednom dnevno	intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		vanbolnička pneumonija
		bolnička pneumonija
50-100 mg/kg (maksimalno 4 g)	jednom dnevno	komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kostiju i zglobova
		liječenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom tjelesnom temperaturom za koju se sumnja da je posljedica 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 primjenu doza na gornjoj granici preporučenog raspona.

\*\* U slučaju primjene doza viših od 2 g dnevno treba razmotriti primjenu dva puta dnevno (na svakih 12 sati).

*Indikacije za novorođenčad, dojenčad i djecu uzrasta od 15 dana do 12 godina (< 50 kg) koje zahtijevaju poseban režim doziranja:*

***Akutni otitis media***

Za početno liječenje akutnog otitis media, može se primijeniti pojedinačna intramuskularna doza lijeka LONGACEPH od 50 mg/kg. Ograničeni podaci ukazuju na to da u slučajevima teških infekcija ili kada je početna terapija bila neuspješna, ceftriakson može biti efikasan kada se daje intramuskularno u dozi od 50 mg/kg dnevno tokom 3 dana.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mjesta  
50-80 mg/kg kao pojedinačna doza prije operacije.

Sifilis

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

Diseminovana Lajmska boreliozna (rana faza (stadijum II) i kasna faza (stadijum III))

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

*Novorođenčad starosti 0-14 dana*

LONGACEPH je kontraindikovano kod prijevremeno rođene djece do 41 nedelje (gestacijski period + hronološki period).

Doza ceftriaksona *	Učestalost primjene	Indikacije
20- 50 mg/kg	jednom dnevno	intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		vanbolnička pneumonija
		bolnička pneumonija
		infekcije kostiju i zglobova
		liječenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom tjelesnom temperaturom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije
50 mg/kg	jednom dnevno	bakterijski meningitis
		bakterijski endokarditis

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

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

*Akutni otitis media*

Za početno liječenje akutnog *otitis media*, može se primijeniti pojedinačna intramuskularna doza lijeka LONGACEPH od 50 mg/kg.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mjesta

20-50 mg/kg kao pojedinačna doza, prije operacije.

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 smjernice.

*Trajanje liječenja*

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

#### *Osobe starije životne dobi*

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

#### *Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre*

Raspoloživi podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod blagog ili umjerenog oštećenja jetre ukoliko funkcija bubrega nije oštećena.

Nema podataka iz ispitivanja na pacijentima sa ozbiljnim oštećenjem jetre (pogledati dio 5.2).

#### *Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nema potrebe za smanjivanjem doze ceftriaksona ukoliko funkcija jetre nije oštećena. Jedino u slučajevima preterminalne insuficijencije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) ne smije se prekoračiti doza ceftriaksona od 2 g dnevno.

Kod pacijenata na dijalizi nije potrebna primjena dodatnih doza nakon dijalize. Ceftriakson se ne može ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbjednosti i efikasnosti.

#### *Pacijenti sa teškim oštećenjem jetre i bubrega*

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

### **Način primjene**

#### *Intramuskularna primjena*

LONGACEPH se može primijeniti kao duboka intramuskularna injekcija. Intramuskularnu injekciju treba primijeniti u mišićnu masu relativno velikog mišića i to ne više od 1 g lijeka u jedno mjesto.

Kako se kao rastvarač koristi lidokain, injekcioni rastvor se ne smije nikada primijeniti intravenski (vidjeti dio 4.3). Treba pročitati i Sažetak karakteristika lijeka za lijek lidokain.

#### *Intravenska primjena*

LONGACEPH se može primijeniti i kao intravenska infuzija u trajanju od preko 30 minuta (preporučeni način primjene) ili kao spora intravenska injekcija u trajanju od 5 minuta. Intravenska intermitentna injekcija treba da se daje tokom 5 minuta, poželjno u veliku venu. Intravenske doze od 50 mg/kg kod dojenčadi i djece uzrasta do 12 godina, treba dati kao infuziju. Kod novorođenčadi, intravenske doze treba primjenjivati u trajanju od preko 60 minuta kako bi se smanjio potencijalni rizik od bilirubinske encefalopatije (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Intramuskularnu primjenu treba razmotriti kada intravenska primjena nije moguća ili ne odgovara određenom pacijentu. Za doze veće od 2 g, lijek treba primijeniti intravenski.

Ceftriakson je kontraindikovano kod novorođenčadi ( $\leq 28$  dana), ukoliko im je neophodna (ili se očekuje da će biti neophodna) terapija sa intravenskim rastvorom koji sadrži kalcijum, uključujući parenteralnu ishranu, zbog rizika od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (vidjeti dio 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 primjenu, zbog mogućeg stvaranja taloga. Talog ceftriakson-kalcijuma se takođe može javiti kada se ceftriakson pomiješa sa rastvorima koji sadrže kalcijum, u istoj liniji za infuziju. Zbog toga se ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum ne smiju miješati niti primjenjivati istovremeno (vidjeti dijelove 4.3, 4.4. i 6.2).

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

Za uputstvo vezano za rastvaranje lijeka prije upotrebe vidjeti dio 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na ceftriakson ili na bilo koji drugi cefalosporin.

U anamnezi navedena teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji drugi tip beta-laktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

Ceftriakson je kontraindikovan kod:

Prijevremeno rođene djece 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 liječenje kalcijumom ili infuzijom koja sadrži kalcijum zbog rizika od precipitacije kalcijumovih soli ceftriaksona (pogledati dijelove 4.4, 4.8 i 6.2).

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

Potrebno je isključiti kontraindikaciju za primjenu lidokaina prije intramuskularne injekcije ceftriaksona kada se rastvor lidokaina koristi kao rastvarač (pogledati dio 4.4.). Pogledati informacije u Sažetku karakteristika lijeka za lidokain, posebno kontraindikacije.

Rastvori ceftriaksona koji sadrže lidokain nikada se ne smiju primijeniti intravenski.

#### **4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibakterijskih lijekova, prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti koje su ponekad imale fatalan ishod (pogledati dio 4.8). Reakcije preosjetljivosti mogu takođe progredirati u Kunisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda (videti odeljak 4.8). U slučaju ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti liječenje ceftriaksonom i primijeniti odgovarajuće hitne mjere. Prije početka terapije potrebno je utvrditi da li je pacijent već ranije imao ozbiljnu reakciju preosjetljivosti na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili neki drugi beta-laktamski antibiotik. Ceftriakson se mora oprezno davati pacijentima koji su imali blagu reakciju preosjetljivosti na neki drugi beta-laktamski lijek.

Prijavljene su ozbiljne kožne neželjene reakcije (*Stevens Johnson-ov* sindrom ili *Lyell-ov* sindrom/ toksična epidermalna nekroliza i reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom); međutim, učestalost ovih reakcija nije poznata (pogledati dio 4.8).

##### Interakcije sa proizvodima koji sadrže kalcijum

Opisani su slučajevi fatalnih reakcija sa kalcijum-ceftriakson precipitatima u plućima i bubrezima kod nedonoščadi i novorođenčadi rođenih u terminu u periodu uzrasta do 1 mjeseca. Najmanje jedno od njih je primilo ceftriakson i kalcijum u različitim vremenskim intervalima kroz različite intravenske linije. Prema raspoloživim naučnim podacima nema izvještaja o intravaskularnim precipitatima kod pacijenata, osim kod novorođenčadi liječenih ceftriaksonom i rastvorima koji sadrže kalcijum ili drugi proizvod koji sadrži 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 za starosti pacijenta, ne smije miješati niti primjenjivati istovremeno sa bilo kojim intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, čak ni preko različitih linija infuzije ili na različitim mjestima infuzije. Međutim, kod pacijenata starijih od 28 dana ceftriakson i rastvori koje sadrže kalcijum mogu se primjenjivati jedan za drugim ukoliko se koriste linije infuzije na različitim mjestima ili ukoliko se linije infuzije zamijene ili temeljno isperu fiziološkim rastvorom između infuzija kako bi se izbjegla precipitacija.

Kod pacijenata koji zahtijevaju kontinuiranu infuziju sa rastvorom za totalnu parenteralnu ishranu (*totalparenteral nutrition, TPN*) koji sadrži kalcijum, zdravstveni radnici mogli bi razmotriti primjenu drugog antibiotika kod kojeg ne postoji sličan rizik od precipitacije. Ukoliko je terapija ceftriaksonom neophodna kod pacijenata koji zahtijevaju kontinuiranu ishranu, TPN rastvori i ceftriakson mogu se primjenjivati istovremeno, ali putem različitih linija infuzija i na različitim mjestima primjene. Druga mogućnost je prekinuti infuziju TPN rastvora za vrijeme infuzije ceftriaksona, uz savjet da se ispere infuzijska linija između primjene rastvora (pogledati dijelove 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

##### Pedijatrijski pacijenti

Efikasnost i bezbjednost primjene ceftriaksona kod novorođenčadi, dojenčadi i djece utvrđena je za preporučene doze, kako je opisano u dijelu „Doziranje i način primjene“ (pogledati dio 4.2). Ispitivanja su

pokazala da ceftriakson, poput nekih drugih cefalosporina, može istisnuti bilirubin iz veze sa albuminom u serumu.

Ceftriakson se ne smije primjenjivati kod nedonoščadi i novorođenčadi rođenih u terminu kod kojih postoji rizik za razvoj bilirubinske encefalopatije (pogledati dio 4.3).

#### Imunološki posredovana hemolitička anemija

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

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

#### Dugotrajna terapija

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

#### Kolitis/ prekomjeran porast rezistentnih mikroorganizama

Kolitis povezan sa antibakterijskim lijekovima i pseudomembranozni kolitis javljali su se kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući ceftriakson, i težinom mogu varirati od blagih do opasnih po život. Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja za vrijeme ili nakon primjene ceftriaksona (pogledati dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja ceftriaksonom i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Kao i kod ostalih antibakterijskih lijekova, mogu se javiti superinfekcije izazvane neosjetljivim mikroorganizmima.

#### Teška insuficijencija bubrega i jetre

Kod ozbiljne renalne i hepatičke insuficijencije, savjetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbjednosti i efikasnosti primjene lijeka (pogledati dio 4.2).

#### Uticaj na serološke testove

Moguća je interferencija sa *Coombs*-ovim testom, s obzirom na to da ceftriakson može dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Ceftriakson može dovesti do lažno-pozitivnih rezultata za galaktozemiju (pogledati dio 4.8).

Neenzimske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Određivanje glukoze u urinu za vrijeme terapije ceftriaksonom trebalo bi uraditi enzimskim metodama (pogledati dio 4.8).

Prisustvo ceftriaksona može dati lažno snižene vrijednosti glukoze u krvi mjerene nekim sistemima za praćenje glukoze u krvi. Pogledati uputstvo za upotrebu za svaki sistem. Ukoliko je potrebno, treba primijeniti alternativne metode za određivanje glukoze u krvi.

#### Natrijum

1 g lijeka LONGACEPH sadrži 83 mg (3,6 mmol) natrijuma. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa ograničenim unosom natrijuma.

#### Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničen spektar antibakterijskog djelovanja i ne mora uvijek biti prikladan za primjenu kao monoterapija kod liječenja nekih tipova infekcija, osim u slučaju ako je patogen već ranije potvrđen (pogledati dio 4.2). Kod polimikrobnih infekcija, gdje suspektni patogeni uključuju i organizme otporne na ceftriakson, potrebno je razmotriti primjenu dodatnog antibiotika.

#### Primjena lidokaina

U slučaju kada se kao rastvarač koristi rastvor lidokaina, rastvor ceftriaksona smije se koristiti jedino kao intramuskularna injekcija. Prije primjene potrebno je razmotriti kontraindikacije na lidokain, upozorenja i

ostale relevantne informacije, koje su navedene u Sažetku karakteristika lijeka (pogledati dio 4.3). Rastvor lidokaina nikada se ne smije primijeniti intravenski.

#### Bilijarna litijaza

Kada se pojave senke na sonogramu, treba posumnjati na mogući nastanak precipitata ceftriakson-kalcijuma.

Sjenke za koje se greškom mislilo da su kamenje u žuči, otkrivene su na sonogramima žučne kese i uočavane su češće kod primjene doza ceftriaksona od 1 g na dan i viših. Potreban je poseban oprez kod pedijatrijske populacije. Ovi precipitati se povlače nakon potpunog prekida terapije. Rijetko su precipitati ceftriakson-kalcijuma bili povezani sa simptomima. U simptomatskim slučajevima preporučuje se konzervativno nehirurško liječenje, a o prekidu terapije lijekom ceftriakson treba da odluči ljekar na osnovu specifične procjene koristi i rizika (pogledati dio 4.8).

#### Bilijarna staza

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

#### Renalna litijaza

Prijavljeni su slučajevi renalne litijaze koja je bila reverzibilna nakon prekida liječenja ceftriaksonom (pogledati dio 4.8). U simptomatskim slučajevima potrebno je uraditi ultrazvučnu dijagnostiku. Primjenu kod pacijenata sa prethodnom renalnom litijazom ili hiperkalciurijom ljekar bi trebalo da razmotri na osnovu posebne procjene odnosa koristi i rizika.

#### Jarisch-Herkheimer-ova reakcija (JHR)

Kod nekih bolesnika s infekcijom uzrokovanom spirohetama može se ubrzo nakon početka liječenja ceftriaksonom javiti Jarisch-Herxheimerova reakcija (JHR). JHR je obično samoograničavajuća reakcija, ali može se i zbrinuti simptomatskim lečenjem. U slučaju nastanka takve reakcije ne treba prekinuti liječenje antibioticima.

#### Encefalopatija

Prilikom primjene ceftriaksona prijavljena je encefalopatija (vidjeti odeljak 4.8), posebno kod pacijenata starije životne dobi sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odeljak 4.2) ili oboljenjima centralnog nervnog sistema. Ukoliko se sumnja na encefalopatiju povezanu sa ceftriaksonom (npr. snižen nivo svesti, izmijenjen mentalni status, mioklonus, konvulzije), treba razmotriti prekid primjene ceftriaksona.

### **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Rastvori koji sadrže kalcijum, kao što su *Ringer-ov* i *Hartmann-ov* rastvor, ne smiju se koristiti za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razrjeđivanje rekonstituisane bočice za intravensku primjenu jer može doći do stvaranja precipitata. Do nastanka precipitata ceftriakson-kalcijuma takođe može doći ako se ceftriakson miješa sa rastvorima koji sadrže kalcijum u istoj liniji za intravensku primjenu.

Ceftriakson se ne smije primjenjivati 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 primjenjivati jedan za drugim ukoliko se linije infuzija temeljno isperu između dvije infuzije sa odgovarajućim rastvorom. *In vitro* ispitivanja u kojima je korišćena plazma odraslih i novorođenčadi iz umbilikalne krvi pokazala su da novorođenčad ima povećani rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (pogledati dijelove 4.2, 4.3, 4.4., 4.8 i 6.2).

Istovremena primjena ceftriaksona sa oralnim antikoagulantima 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 lijekova koji su antagonisti vitamina K, za vrijeme i nakon liječenja ceftriaksonom (pogledati dio 4.8).

Dokazi o mogućem povećanju toksičnosti na bubrege prilikom primjene aminoglikozida u kombinaciji sa cefalosporinima su protivrječni. U ovim slučajevima preporučuje se pažljivo praćenje nivoa aminoglikozida (i renalne funkcije) u kliničkoj praksi.



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

Nema prijavljenih interakcija između ceftriaksona i lijekova za oralnu primjenu koji sadrže kalcijum ili interakcija između ceftriaksona primijenjenog intramuskularno i proizvoda koji sadrže kalcijum (intravenskih ili oralnih).

Kod pacijenata liječenih 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 liječenja ovim lijekom određivanje glukoze u urinu trebalo izvoditi enzimskim metodama.

Nije primijećeno oštećenje bubrežne funkcije nakon istovremene primjene visokih doza ceftriaksona i potentnih diuretika (npr. furosemid).

Istovremena primjena probenecida ne smanjuje izlučivanje ceftriaksona.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Ceftriakson prolazi kroz placentalnu barijeru. Klinički podaci o primjeni ceftriaksona kod trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktno ili indirektno štetno djelovanje koje se odnosi na embrionalni/fetalni, perinatalni i postnatalni razvoj (pogledati dio 5.3).

Ceftriakson se smije primjenjivati za vrijeme trudnoće, i posebno u prvom tromesečju trudnoće, samo ukoliko korist premašuje rizik.

##### *Dojenje*

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

##### *Fertilitet*

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

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije prilikom primjene ceftriaksona su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, dijareja, osip i povećane vrijednosti 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* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *povremeno* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *rijetko* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *veoma rijetko* ( $< 1/10000$ ), *nepoznata učestalost* (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato <sup>a</sup>
Infekcije i infestacije		genitalne gljivične infekcije	Pseudomembraozni kolitis <sup>b</sup>	superinfekcija <sup>b</sup>
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija	granulocitopenija, anemija, koagulopatija		hemolitička anemija <sup>b</sup> , agranulocitoza
Imunološki poremećaji				anafilaktički šok, anafilaktička

				reakcija, anafilaktoidna reakcija, hipersenzitivnost <sup>b</sup> Jarisch- Herxheimer-ova reakcija <sup>b</sup>
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, ošamućenost	encefalopatija	konvulzije
Kardiološki poremećaji				Kunisov sindrom
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu				vertoglavica
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja <sup>b</sup> , mekane stolice	mučnina, povraćanje		pankreatitis <sup>b</sup> , stomatitis, glositis
Hepatobilijarni poremećaji	povišene vrijednosti enzima jetre			precipitacija u žučnoj kesi, kernikterus
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	osip	pruritus	urtikarija	<i>Stevens-Johnson</i> - ov sindrom <sup>b</sup> , toksična epidermalna nekoliza <sup>b</sup> , <i>erythema</i> <i>multiforme</i> , akutna generalizovana egzantematozna pustuloza reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) <sup>b</sup>
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			hematurija, glikozurija	oligurija, precipitacija u bubrezima (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		flebitis, bol na mjestu primjene injekcije, pireksija	edemi, drhtavica	
Laboratorijska ispitivanja		povišene vrijednosti kreatinina u krvi		lažno pozitivan <i>Coombs</i> -ov test <sup>b</sup> , lažno pozitivan test na galaktozemiju <sup>b</sup> ,

				lažno pozitivan nalaz kod neenzimskih metoda za određivanje glukoze <sup>b</sup>
--	--	--	--	--

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

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

#### *Opis odabranih neželjenih reakcija*

##### Infekcije i infestacije

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

##### Precipitacija kalcijumovih soli ceftriaksona

Kod prevremeno rođene djece i novorođenčadi rođenih u terminu (uzrast < 28 dana), liječenih intravenskim ceftriaksonom i kalcijumom, rijetko su prijavljene teške neželjene reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom.

Precipitati soli ceftriakson-kalcijuma primijećeni su u plućima i bubrezima nakon smrti. Veliki rizik od precipitacije kod novorođenčadi posljedica je njihovog malog volumena krvi i dužeg poluvremena eliminacije ceftriaksona u poređenju sa odraslima (pogledati dijelove 4.3, 4.4, i 5.2).

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

Precipitacija ceftriakson-kalcijuma u žučnoj kesi zabilježena je prvenstveno kod pacijenata liječenih dozama višim od preporučene standardne doze. Prospektivna ispitivanja kod djece pokazala su promjenljivu učestalost precipitacije kod intravenske primjene - u nekim ispitivanjima više od 30%. Čini se da je učestalost manja kod spore infuzije (20-30 minuta). Ovo djelovanje obično je asimptomatsko, ali su precipitacije u rijetkim slučajevima praćene kliničkim simptomima, kao što je bol, mučnina i povraćanje. U ovim slučajevima preporučuje se simptomatsko liječenje. Precipitacija je obično reverzibilna nakon prestanka primjene ceftriaksona (pogledati dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

U slučaju predoziranja moguća je pojava mučnine, povraćanja i dijareje. Koncentracija ceftriaksona se ne može redukovati hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Ne postoji specifičan antidot. Terapija treba da bude simptomatska.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Cefalosporini, III generacija

Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“): J01DD04

#### *Mehanizam dejstva*

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

#### *Mehanizam rezistencije*

Rezistencija bakterija na ceftriakson može biti posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama:

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

#### *Ispitivanje osjetljivost - granične vrijednosti MIC*

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

Mikroorganizam	Test razređivanja (MIC,	
	Osjetljivi	mg/l) 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>	≤ 0.5c	>2
Viridans grupa <i>Streptococci</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12c	> 0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	> 0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12c	> 0.12
Ostali	≤ 1d	> 2

a. Osjetljivost utvrđena prema osjetljivosti na cefoksitin.

b. Osjetljivost utvrđena prema osjetljivosti na penicilin.

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

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

#### *Klinička efikasnost protiv specifičnih mikroorganizama*

Prevalenca stečene rezistencije za određene vrste mikroorganizama može varirati geografski i vremenski, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno u liječenju teških infekcija. Ukoliko je

neophodno, treba potražiti i stručni savet, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist ceftriaksona pod znakom pitanja barem u nekim vrstama infekcija.

### **Osjetljive vrste**

Gram-pozitivni aerobi :

*Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin )£

*Staphylococci* koagulaza negativni (osjetljivi na meticilin )£

*Streptococcus pyogenes* (Grupa A)

*Streptococcus agalactiae* (Grupa B)

*Streptococcus pneumoniae*

Viridans grupa *Streptococci*

Gram-negativni aerobi :

*Borrelia burgdorferi*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoea*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Providencia spp.*

*Treponema pallidum*

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

Gram-pozitivni aerobi :

*Staphylococcus epidermidis*+

*Staphylococcus haemolyticus*+

*Staphylococcus hominis*+

Gram-negativni aerobi:

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*%

*Klebsiella pneumoniae*%

*Klebsiella oxytoca*%

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

Anaerobi:

*Bacteroides spp.*

*Fusobacterium spp.*

*Peptostreptococcus spp.*

*Clostridium perfringens*

### **Prirodno rezistentni organizmi**

Gram-pozitivni aerobi:

*Enterococcus spp.*

*Listeria monocytogenes*

Gram-negativni aerobi:

*Acinetobacter baumannii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobi:

*Clostridium difficile*

Ostali:

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Legionella* spp.

*Ureaplasma urealyticum*

£ Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na ceftriakson

+ Nivo rezistencije >50% u najmanje jednoj regiji

% Sojevi koji proizvode ESBL su uvijek rezistentni

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Resorpcija

#### *Intramuskularna primena*

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

#### *Intravenska primena*

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

### Distribucija

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

### Prodiranje u pojedina tkiva

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

### Vezivanje za proteine

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

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

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

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

#### Pacijenti starije životne dobi

Kod pacijenata starijih od 75 godina prosječno poluvrijeme eliminacije obično je dva do tri puta više od onog kod odraslih osoba mlađe životne dobi.

#### Pedijatrijska populacija

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

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

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Farmakokinetički/farmakodinamski odnosi

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

### **5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene**

Postoje dokazi iz ispitivanja na životinjama 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. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost, kao ni genoksičnost. Ispitivanja karcinogenosti ceftriaksona nisu sprovedena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Rastvori koji sadrže ceftriakson ne smiju da se miješaju sa ili da se dodaju rastvorima koji sadrže druge supstance osim 1% lidokaina (samo za intramuskularnu primjenu).

Rastvori koji sadrže ceftriakson ne treba miješati ni dodavati drugim agensima. Rastvori koji sadrže kalcijum ne treba koristiti za rekonstituciju praška ni za dalja razblaženja rekonstituisanog ceftriaksona za njegovu intravensku primjenu jer može doći do stvaranja precipitata. Ceftriakson ne smije da se miješa ili da se primjenjuje istovremeno sa rastvorima koji sadrže kalcijum (vidjeti odjeljak 4.2.; 4.3; 4.4. i 4.8.)

Na osnovu podataka iz literature ceftriakson nije kompatibilan sa amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom, aminoglikozidima (vidjeti 4.5).

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Dokazana je fizičko hemijska stabilnost lijeka nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije (finalna koncentracija 100 mg/ml) na temperaturi 25 °C - 6 sati odnosno 5 °C - 24 sata.

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primijeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrijebi, odgovornost za vrijeme i uslove čuvanja prije upotrebe preuzima korisnik.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka označenog na pakovanju.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Bočica od 10 ml, bezbojnog neutralnog stakla III hidrolitičke grupe sa zatvaračem od brom butil gume i aluminijumskom kapicom sa 1g ceftriaksona u obliku ceftriakson-natrijuma.

Prašak je skoro bijel ili žućkast kristalni prašak, slabo higroskopan.

### 6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Pacijent može koristiti jednu ili više ampula tokom svake ture liječenja. Ukoliko se upotrijebi samo dio sadržaja ampule ostatak se mora baciti.

Lijek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi. Izuzetno može se koristiti i uz ljekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, ako je lice bilo prethodno liječeno u stacionarnoj ustanovi ovim lijekom.

Rastvor se nakon rekonstitucije mora odmah upotrijebiti. Ceftriakson ne treba miješati u istom špricu sa drugim lijekovima osim sa lidokainom isključivo za intramuskularnu upotrebu.

*Intramuskularne injekcije:* 1g ceftriaksona treba rastvoriti u 3.5 ml rastvora 1.06% lidokaina. Rastvor se aplikuje kao duboka intramuskularna injekcija. Doze veće od 1g treba podijeliti i aplikovati na više mjesta.

Rastvori sa lidokainom ne smiju se davati intravenski.

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

*Intravenska infuzija:* 2g ceftriaksona treba rastvoriti u 40 ml nekog rastvora koji ne sadrži kalcijum: Glukoza 5% ili 10%; natrijum-hlorid, natrijum-hlorid i glukoza (0,45% natrijum hlorida i 2,5% glukoze), dekstran 6%, hidroksietil skrob 6-10%, sterilna voda za injekcije.

Infuziju treba aplikovati najmanje 30 minuta.

Rastvor koji sadrži ceftriakson ne treba miješati sa ili dodavati rastvorima koji sadrže druge agense. Naročito, ceftriakson nije kompatibilan sa rastvorima koji sadrže kalcijum kao što je Hartmanov rastvor ili Ringerov rastvor.

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

### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

### Proizvođač (administrativno sjedište)

GALENKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

### Proizvođač gotovog lijeka:

1. ACS Dobfar S.p.A, Nucleo Industriale S.Atto, S.Nicolo a Tordino, 64100 Teramo, Italija



2. ACS Dobfar S.p.A., Via A. Fleming 2, 37135 Verona (VR), Italija

3. GALENIKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

GALENICA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-8474/21 od 27.12.2022.

**9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26.09.2024.