

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AZARAN

1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
ceftriakson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži:
ceftriakson 1 g
(u obliku ceftriakson natrijuma)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju ili infuziju (prašak bijele do žućkaste boje).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Azaran je indikovano za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i djece uključujući novorođenčad (od rođenja):

- bakterijski meningitis
- vanbolnička pneumonija
- nozokomijalna pneumonija
- akutni otitis media
- intraabdominalne infekcije
- komplikovane urinarne infekcije (uključujući pijelonefritis)
- infekcije kostiju i zglobova
- komplikovane infekcije kože i mekog tkiva
- gonoreja
- sifilis
- bakterijski endokarditis

Azaran se može primjenjivati:

- za liječenje akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća kod odraslih
- za liječenje diseminovane Lajmske borelioza (rani [stadij II] i kasni [stadij III]) kod odraslih i djece uključujući novorođenčad od 15 dana starosti.
- za preoperativnu profilaksu infekcija operativnog polja.
- za liječenje neutropeničnih pacijenata sa groznicom na koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom.
- za liječenje pacijenata sa bakterijemijom koja se javlja u vezi sa ili se sumnja na povezanost sa, bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Azaran se treba primjenjivati zajedno s ostalim antibakterijskim agensima uvijek kada postoji mogućnost da bakterija koja izaziva infekciju ne spada u spektar onih koje su osjetljive na ceftriakson (vidjeti odjeljak 4.4).

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze zavise od težine, nalaza antibiograma, mjesta i vrste infekcije i od starosne dobi i hepatorenalne funkcije pacijenata.

Preporučene doze navedene u tabelama u nastavku su generalno preporučene doze za te indikacije.

U posebno teškim slučajevima, potrebno je razmotriti primjenu veće doze u preporučenom rasponu.

Odrasli i djeca starosti iznad 12 godina (≥ 50 kg)

Ceftriakson Doziranje*	Učestalosti terapije**	Indikacije
1-2 g	Jednom dnevno	Vanbolnička stečena pneumonija
		Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne pulmonalne bolesti
		Intraabdominalne infekcije
		Komplikovane urinarne infekcije (uključujući pijelonefritis)
2 g	Jednom dnevno	Bolnička stečena pneumonija
		Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva
		Infekcije kostiju i zglobova
2-4 g	Jednom dnevno	Liječenje neutropeničnih pacijenata sa groznicom na koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom
		Bakterijski meningitis
		Bakterijski endokarditis

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

** Primjena dva puta dnevno (12 sati u intervalu) može se uzeti u obzir gdje se primjenjuju doze veće od 2 g dnevno.

Indikacije za odrasle i djecu stariju od 12 godina (≥ 50 kg) koji zahtjevaju posebne dozne rasporede:

Akutni otitis media

Pojedinačna intramuskularna doza Azarana od 1 - 2 g može se dati. Ograničeni podaci sugerišu da u slučajevima gdje je pacijent teško bolestan ili prethodna terapija nije uspjela, Azaran može biti efektivan kad se daje intramuskularna doza od 1 - 2 g dnevno tokom 3 dana.

Predoperativna profilaksa hirurškog mjesta infekcija

2 g kao pojedinačna predoperativna doza.

Gonoreja

500 mg kao pojedinačna intramuskularna doza.

Sifilis

Generalno preporučene doze su 500 mg - 1 g jednom dnevno sa povećanjem na 2 g jednom dnevno kod neurosifilisa tokom 10 - 14 dana. Preporuke vezane za doziranje kod sifilisa, uključujući neurosifilis su bazirane na ograničenim podacima. Potrebno je uzeti u obzir državne ili lokalne smjernice.

Rasprostanjena Lajm boreliozna (rani (stadij II) i kasni (stadij III))

2 g jednom dnevno tokom 14 - 21 dana. Preporučene dužine terapija variraju i potrebno je uzeti u obzir državne ili lokalne smjernice.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad, odojčad i djeca 15 dana do 12 godina starosti (< 50 kg)

Za djecu tjelesne mase od 50 kg ili više, treba davati uobičajeno doziranje za odrasle.

Ceftriakson doziranje*	Učestalost terapije**	Indikacije
50-80 mg/kg	Jednom dnevno	Intraabdominalne infekcije
		Komplikovane urinarne infekcije (uključujući pijelonefritis)
		Vanbolnička stečena pneumonija
		Bolnička stečena pneumonija
50-100 mg/kg (maksimalno 4 g)	Jednom dnevno	Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva
		Infekcije kostiju i zglobova
		Liječenje neutropeničnih pacijenata sa groznicom na koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom
80-100 mg/kg (maksimalno 4 g)	Jednom dnevno	Bakterijski meningitis
100 mg/kg	Jednom dnevno	Bakterijski endokarditis

(maksimalno 4 g)		
------------------	--	--

* Kod dokumentovane bakterijemije, najviši preporučeni raspon doze treba se uzeti u obzir.

** Primjena dva puta dnevno (12 sati u intervalu) može se uzeti u obzir gdje se primjenjuju doze veće od 2 g dnevno.

Indikacije kod novorođenčadi, odojčadi i djece 15 dana do 12 godina starosti (< 50 kg) koji zahtjevaju posebne dozne rasporede:

Akutni otitis media

Kod inicijalne terapije akutnog otitis media, pojedinačna intramuskularna doza Azarana od 50 mg/kg može se dati. Ograničeni podaci sugerišu da u slučajevima gdje je dijete teško bolesno ili prethodna terapija nije uspjela, Azaran može biti efektivan kad se daje intramuskularna doza od 50 mg/kg dnevno tokom 3 dana.

Predoperativna profilaksa hirurškog mjesta infekcija

50-80 mg/kg kao pojedinačna predoperativna doza.

Sifilis

Generalno preporučene doze su 75-100 mg/kg (maksimalno 4 g) jednom dnevno tokom 10 - 14 dana. Preporuke vezane za doziranje kod sifilisa, uključujući neurosifilis su bazirane na ograničenim podacima. Potrebno je uzeti u obzir državne ili lokalne smjernice.

Rasprostanjena Lajm borelioz (rani (stadij II) i kasni (stadij III))

50-80 mg/kg jednom dnevno tokom 14 - 21 dana. Preporučene dužine terapija variraju i potrebno je uzeti u obzir državne ili lokalne smjernice.

Novorođenčad starosti 0-14 dana

Azaran je kontraindikovano kod prijevremene novorođenčadi rođenih prije 41 postmenstrualne sedmice (gestacijska starost + hronološka starost).

Ceftriakson doziranje*	Učestalost terapije	Indikacije
20-50 mg/kg	Jednom dnevno	Intraabdominalne infekcije
		Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva
		Komplikovane urinarne infekcije (uključujući pijelonefritis)
		Vanbolnička stečena pneumonija
		Bolnička stečena pneumonija
		Infekcije kostiju i zglobova
		Liječenje neutropeničnih pacijenata sa groznicom na koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom
50 mg/kg	Jednom dnevno	Bakterijski meningitis
		Bakterijski endokarditis

* Kod dokumentovane bakterijemije, najviši preporučeni raspon doze treba se uzeti u obzir.

Maksimalnu dnevnu dozu od 50 mg/kg ne bi trebalo prelaziti.

Indikacije kod novorođenčadi starosti 0 - 14 dana koji zahtjevaju posebne dozne rasporede:

Akutni otitis media

Kod inicijalne terapije akutnog otitis media, pojedinačna intramuskularna doza Azarana od 50 mg/kg može se dati.

Predoperativna profilaksa hirurškog mjesta infekcija

20-50 mg/kg kao pojedinačna predoperativna doza.

Sifilis

Generalno preporučena doza je 50 mg/kg jednom dnevno tokom 10 - 14 dana. Preporuke vezane za doziranje kod sifilisa, uključujući neurosifilis su bazirane na ograničenim podacima. Potrebno je uzeti u obzir državne ili lokalne smjernice.

Dužina terapije

Dužina terapije varira u zavisnosti od toka bolesti. Kod antibiotske terapije generalno, primjenu ceftriaksona je potrebno nastaviti 48 - 72 sati poslije postizanja afebrilnosti ili dokaza o bakterijskoj eradikaciji.

Stariji pacijenti

Doziranje preporučeno za odrasle pacijente ne zahtjeva modifikaciju pod uslovom da je renalna i hepatična funkcija zadovoljavajuća.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Dostupni podaci ne ukazuju da je potrebno prilagođavanje doza kod blagog ili umjerenog oštećenja funkcije jetre pod uslovom da renalna funkcija nije oštećena. Nema podataka iz studije o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, nema potrebe da se smanjuje doza ceftriaksona pod uslovom da hepatična funkcija nije oštećena. Samo u slučajevima preterminalne renalne insuficijencije (klirens kreatinina < 10 ml/min) doze ceftriakson ne bi trebale prelaziti 2 g dnevno.

Kod pacijenata koji su podvrgnuti dijalizi nije potreban dodatno suplementarno doziranje prateći dijalizu. ceftriakson se izbacuje peritonealnom- ili hemodijalizom. Savjetuje se strogo kliničko praćenje zbog bezbjednosti i efikasnosti.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Kod pacijenata koji imaju i tešku renalnom i hepatičnu disfunkciju, savjetuje se strogo kliničko praćenje zbog bezbjednosti i efikasnosti.

Način primjene

Intramuskularna primjena

Azaran se može primjeniti dubokom intramuskularnom injekcijom. Intramuskularne injekcije se trebaju dobro ubrizgati unutar mase relativno velikog mišića i ne više od 1 g treba ubrizgati na jedno mjesto.

Ako se kao rastvarač koristi lidokain, takav rastvor se nikad ne smije primjenjivati intravenozno (vidjeti odjeljak 4.3). Potrebno je razmotriti informacije u Sažetku o karakteristikama lijeka lidokaina.

Intravenozna primjena

Azaran se može primjeniti intravenoznom infuzijom od najmanje 30 minuta (poželjna ruta) ili sporom intravenoznom injekcijom u trajanju od preko 5 minuta. Intermitentna intravenozna injekcija treba da se daje u trajanju od preko 5 minuta poželjno u velike vene. Intravenozne doze od 50 mg/kg ili veće kod odojčadi i djece do 12 starosti treba da se daju infuzijom. Kod novorođenčadi, intravenozne doze treba da se daju u trajanju preko 60 minuta da se smanji potencijalni rizik od bilirubin encefalopatije (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4). Intramuskularna primjena se treba uzeti u obzir kad nije moguća intravenozna ruta ili je manje odgovarajuća za pacijenta. Kod viših doza od 2 g treba se koristiti intravenozna primjena.

Ceftriakson je kontraindikovano kod novorođenčadi (≤ 28 dana) ukoliko im je potrebno (ili se očekuje da će im biti potrebna) terapija sa intravenoznim rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcijum kao što je parenteralna ishrana, zbog rizika od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (vidjeti odjeljak 4.3).

Rastvarači koji sadrže kalcijum (npr. Ringer-ov rastvor ili Hartmann-ov rastvor), ne bi se trebali koristiti za rekonstituciju ceftriakson bočica ili za daljnje razblaživanje bočice za intravenoznu primjenu jer se može stvoriti precipitat. Precipitacija ceftriakson-kalcijuma se može takođe javiti kad se ceftriakson miješa sa rastvorima koji sadrže kalcijum u istoj intravenoznoj liniji primjene. Zbog toga, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum ne smiju se miješati ni primjenjivati istovremeno (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 6.2).

Za predoperativne profilakse hirurškog mjesta infekcija, ceftriakson se treba primjeniti 30 - 90 minuta prije operativnog zahvata.

Za instrukcije o rekonstituciji preparata prije primjene, vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Hipersenzitivnost na ceftriakson, ili bilo koji drugi cefalosporin ili bilo koji od pomoćnih sastojaka navedenih u odjeljku 6.1.

Anamneza ozbiljne hipersenzitivnosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji tip beta-laktam antibakterijskih agenasa (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

Ceftriakson je kontraindikovano kod:

Prijevremeno rođenih beba do 41 postmenstrualne sedmice (gestacijske starosti + hronološke starosti)*

Beba rođenih u punom terminu (do 28 dana starosti):

- sa hiperbilirubinemijom, žuticom ili koja su hipoalbuminemična ili acidotična zato što su ova oboljenja kod kojih je vezivanje bilirubina vjerovatno poremećeno *

- ukoliko im je potrebna (ili se očekuje da će im biti potrebna) intravenozna kalcijum terapija, ili infuzije koje sadrže kalcijum zbog rizika od precipitacije ceftriakson-kalcijum soli (vidjeti odjeljke 4.4, 4.8 i 6.2).

* *In vitro* studije su pokazale da ceftriakson može izmjestiti bilirubin iz njegovog mjesta vezivanja sa albuminom u serumu što može dovesti do mogućeg rizika od bilirubin encefalopatije kod ovih pacijenata.

Moraju se isključiti kontraindikacije na lidokain prije intramuskularne injekcije ceftriaksona kad se koristi lidokain rastvor kao rastvarač (vidjeti odjeljak 4.4). Vidjeti informacije u Sažetku o karakteristikama lijeka lidokaina, posebno kontraindikacije. Ceftriakson rastvori koji sadrže lidokain se nikad ne smiju primjenjivati intravenozno.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Hipersenzitivne reakcije

Kao i sa svim beta-laktam antibakterijskim agensima, prijavljene su ozbiljne i povremene fatalne hipersenzitivne reakcije (vidjeti odjeljak 4.8). Hipersenzitivne reakcije, takođe mogu uznapredovati u *Kounis*-ov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti odjeljak 4.8). U slučaju teških hipersenzitivnih reakcija, liječenje ceftriaksonom se mora prekinuti odmah i započeti sa adekvatnim hitnim mjerama liječenja. Prije početka terapije, potrebno je utvrditi da li pacijent ima anamnezu teških hipersenzitivnih reakcija na ceftriakson, na ostale cefalosporine ili na druge tipove beta-laktam agenasa. Potrebna je pažljiva primjena ukoliko se ceftriakson daje pacijentima sa anamnezom koji nemaju tešku hipersenzitivnost na druge beta-laktam agense.

Ozbiljna kožna neželjena dejstva (Stevens Johnson-ov sindrom ili Lyell-ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (*DRESS engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili smrtonosne, su zabilježena u vezi sa terapijom ceftriaksonom; međutim, učestalost ovih neželjenih dejstava je nepoznata (vidjeti odjeljak 4.8).

Interakcija sa preparatima koji sadrže kalcijum

Slučajevi fatalnih reakcija sa kalcijum-ceftriakson precipitatima u plućima i bubrezima kod prijevremeno rođenih beba i rođenih beba u punom terminu starosti manje od 1 mjeseca su opisani. Barem jedna od njih je primala ceftriakson i kalcijum u različito vrijeme i kroz različite intravenozne linije. Kod naučno dostupnih podataka, nema izvštaja koji potvrđuju intravaskularnu precipitaciju kod pacijenata, osim kod novorođenčadi, koja su liječena ceftriakson i rastvorima koji sadrže kalcijum ili drugim preparatima koji sadrže kalcijum. *In vitro* studije su pokazala da novorođenčad ima povišen rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma u odnosu na druge starosne grupe.

Kod pacijenata bilo kog uzrasta ceftriakson se ne smije miješati ili istovremeno primjenjivati sa bilo kojom intravenoznim rastvorima koji sadrže kalcijum, čak ni preko različitih infuzijskih linija ili sa različitim mjestima infuzije. Međutim, kod pacijenata koji su stariji od 28 dana ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum se mogu primjenjivati sekvencijalno jedna poslije druge ako su infuzijske linije na različitim mjestima korištene ili ako su infuzijske linije promijenjene ili detaljno isprane između infuzija sa fiziološkim slanim rastvorom da bi se izbjegla precipitacija. Kod pacijenata kojima je potrebna kontinuirana infuzija rastvorima koji sadrže kalcijum u kompletnoj parenteralnoj ishrani (TPN), zdravstveni profesionalci će možda željeti razmotriti primjenu alternativne antibakterijske terapije koje nemaju sličan rizik precipitacije. Ukoliko se smatra da je primjena ceftriaksona neophodna kod pacijenata kojima je potrebna kontinuirana ishrana, TPN rastvori i ceftriakson se može istovremeno primjenjivati, iako preko različitih infuzijskih linija na drugim mjestima. Alternativno, infuzija TPN rastvora može se zaustaviti za vrijeme primjene ceftriakson infuzije i da su infuzijske linije isprane između rastvora (vidjeti odjeljke 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost Azarana kod novorođenčadi, odojčadi i djece je utvrđena za doziranje opisano pod naslovom 'Doziranje i način primjene' (vidjeti odjeljak 4.2). Studije su pokazale da ceftriakson, kao ostali cefalosporini, mogu izmjestiti bilirubin iz albumin seruma.

Azaran je kontraindikovano kod prijevremeno rođenih beba i beba rođenih u punom terminu zbog rizika od pojave bilirubin encefalopatije (vidjeti odjeljak 4.3).

Imuna medijalna hemolitička anemija

Imuna medijalna hemolitička anemija je uočena kod pacijenata koji su primali cefalosporin klasu antibaktericida uključujući Azaran (vidjeti odjeljak 4.8). Ozbiljne slučajeve hemolitičke anemije, uključujući i fatalne ishode, su prijavljeni tokom terapije Azaranom kod odraslih i djece.

Ukoliko se kod pacijenata pojavi anemija dok je na ceftriakson terapiji, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu cefalosporin-povezanu anemiju i prekinuti terapiju ceftriaksonom dok se ne utvdi etiologija.

Dugoročno liječenje

Potrebno je vršiti provjeru kompletne krvne slike u redovnim intervalima tokom produženog liječenja.

Kolitis/Prekomjeren rast neosjetljivih mikroorganizama

Antibakterijski agens-povezani kolitis i pseudo-membranozni kolitis su zabilježeni kod skoro svih antibakterijskih agenasa, uključujući ceftriakson, i mogu biti prema težini u rasponu od blagih do opasnih po život. Zbog toga, važno je imati ovu dijagnozu u vidu kod pacijenata koji dođu sa dijarejom tokom ili nakon primjene ceftriaksona (vidjeti odjeljak 4.8). Potrebno je razmotriti prekid terapije ceftriaksonom i primijeniti specifično liječenje za *Clostridium difficile*. Medicinski preparati koji inhibiraju peristaltiku se ne bi trebali davati.

Superinfekcije sa neosjetljivim mikroorganizmima se mogu javiti kao i kod drugih antibakterijskih agenasa.

Teška renalna i hepatična insuficijencija

Kod teške renalne i hepatične insuficijencije, savjetuje se strogo kliničko praćene zbog bezbjednosti i efikasnosti (vidjeti odjeljak 4.2).

Interferencija sa serološkim testovima

Interferencije sa Coombs-ovim testovima se mogu javiti, pošto Azaran može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testova. Azaran takođe može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testova na galaktozemiju (vidjeti odjeljak 4.8).

Ne-enzimske metode za utvrđivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Utvrđivanje glukoze u urinu tokom terapije Azaranom treba raditi enzimski (vidjeti odjeljak 4.8).

Prisustvo ceftriaksona može lažno sniziti procijenjene vrijednosti glukoze u krvi dobijene iz nekih sistema praćenja glukoze u krvi. Molimo vas da se držite instrukcija za primjenu svakog sistema. Možda će biti potrebne alternativne metode ispitivanja.

Natrijum

Svaki gram Azarana sadrži 3,6 mmol natrijuma. Ovo je potrebno imati na umu kod pacijenata koji su na kontrolisanoj natrijum ishrani.

Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničen spektar antibakterijske aktivnosti i možda neće biti odgovarajući za primjenu samostalni agens u liječenju nekih vrsta infekcija ukoliko patogen već nije utvrđen (vidjeti odjeljak 4.2). Kod polimikrobnih infekcija, gdje patogeni na koje se sumnja uključuju organizme koji su rezistentni na ceftriakson, potrebno je razmotriti primjenu dodatnog antibiotika.

Upotreba lidokaina

U slučaju kad se lidokain rastvor upotrebljava kao rastvarač, ceftriakson rastvori se moraju koristiti samo za intramuskularnu injekciju. Kontraindikacije na lidokain, upozorenja i ostale relevantne informacije detaljno opisane u Sažetku o karakteristikama lijeka lidokaina se moraju razmotriti prije primjene (vidjeti odjeljak 4.3). Lidokain rastvor se nikad ne bi trebao primjenjivati intravenozno.

Bilijarna litijaza

Kad se uoče sjene na sonogramu, potrebno je uzeti u obzir mogućnost precipitata kalcijum ceftriaksona. Sjene, koje se mogu zamijeniti za kamenje u žučnoj kesi, su detektovane na sonogramu žučne kese i češće su uočene pri dozama ceftriaksona od 1 g dnevno i više. Potrebno je posebno paziti kod pedijatrijske populacije. Takvi precipitati nestaju nakon prekida terapije ceftriaksonom. Rijetko su precipitati kalcijum ceftriaksona povezani sa simptomima. Kod simtomatičnih slučajeva, preporučuje se konzervativno nehirurško liječenje i ljekar treba razmotriti prekid terapije ceftriaksona baziranu na specifičnoj procjeni koristi i rizika (vidjeti odjeljak 4.8).

Bilijarna staza

Slučajevi pankreatitisa, vjerovatno bilijarne opstruktivne etiologije, su prijavljeni kod pacijenata koji su liječeni Azaranom (vidjeti odjeljak 4.8). Većina pacijenata su imali faktore rizika za pojavu bilijarne staze i bilijarnog pijeska npr. zbog prethodne velike terapije, teške bolesti i kompletne parenteralne ishrane. Okidač ili kofaktor Azaran-vezane bilijarne precipitacije se ne može isključiti.

Renalna litijaza

Slučajevi renalne litijaze su prijavljene, koje su reverzibilne nakon prekida terapije ceftriakson (vidjeti odjeljak 4.8). Kod simptomatičnih slučajeva, potrebno je uraditi sonografiju. Ljekar treba razmotriti primjenu terapije ceftriaksona baziranu na specifičnoj procjeni koristi i rizika kod pacijenata sa anamnezom renalne litijaze ili hiperkalciurije.

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija (JHR)

Neki pacijenti sa infekcijom spirohetama mogu doživjeti *Jarisch-Herxheimer*-ovu reakciju (JHR) ubrzo nakon početka primjene terapije ceftriaksonom. JHR najčešće prolazi samostalno ili može biti liječena simptomatskom terapijom. Antibiotiska terapija ne treba da se prekine ukoliko dođe do pojave ove reakcije.

Encefalopatija

Uz primjenu ceftriaksona prijavljena je encefalopatija (vidjeti odjeljak 4.8.), posebno kod pacijenata starije životne dobi s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.2.) ili s poremećajima centralnih nervnog sistema. Ako se sumnja na encefalopatiju povezanu s ceftriaksonom (npr. smanjen nivo svijesti, promijenjeno mentalno stanje, mioklonus, konvulzije), potrebno je razmotriti prekid primjene ceftriaksona.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Rastvarači koji sadrže kalcijum kao što su Ringer-ov rastvor ili Hartmann-ov rastvor, ne bi se trebali koristiti za rekonstituciju Azaran bočica ili za daljnje razblaživanje rekonstituisane bočice za intravenoznu primjenu jer se može stvoriti precipitat. Precipitacija ceftriakson-kalcijuma se takođe može javiti kad se ceftriakson miješa sa rastvorima koji sadrže kalcijum u istoj intravenoznoj liniji primjene. Ceftriakson se ne smije primjenjivati istovremeno sa rastvorima za infuziju koji sadrže kalcijum, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcijum kao što je parenteralna ishrana preko Y-mjesta. Međutim, kod pacijenata pored novorođenčadi, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum se mogu primjenjivati sekvencijalno jedan pa drugi ako su infuzijske linije detaljno isprane između infuzija sa kompatibilnom tečnošću. *In vitro* studije koristeći umbilikalnu krv odraslih i iz neonatalne plazme su pokazale da novorođenčad ima povećan rizik od pojave precipitacije ceftriakson-kalcijuma (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2).

Istovremena primjena sa oralnim antikoagulantima može povećati efekat antivitamina K i rizik od krvarenja. Preporučuje se često praćenje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) i prema tome da se prilagodi doziranje antivitamina K, i prije i poslije terapije ceftriaksonom (vidjeti odjeljak 4.8).

Postoji konfliktan dokaz vezan za potencijalno povećanje renalne toksičnosti aminoglikozidima kad se koriste sa cefalosporinima. Preporučeno praćenje nivoa aminoglikozida (i renalne funkcije) treba strogo izvoditi kod takvih slučajeva u kliničkoj praksi.

Kod *in-vitro* studije antagonistički efekti su uočeni sa kombinacijom hloramfenikola i ceftriaksona. Klinička relevantnost ovog saznanja je nepoznata.

Nije bilo izvještaja o interakciji između ceftriaksona i oralnih preparata koji sadrže kalcijum ili interakcija između intramuskularnog ceftriaksona i preparata koji sadrže kalcijum (intravenozno ili oralno).

Kod pacijenata koji se liječe ceftriaksonom, Coombs-ov test može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testa.

Ceftriakson, kao i ostali antibiotici, mogu rezultirati lažno pozitivnim testovima na galaktozemiju.

Isto tako, ne-enzimske metode na određivanje glukoze u urinu mogu dobiti lažno pozitivne rezultate. Iz tog razloga, određivanje glukoze u urinu tokom ceftriakson terapije treba izvoditi enzimski.

Nije uočena oštećena funkcija bubrega poslije istovremene primjene velikih doza ceftriaksona i potentnih diuretika (npr. furosemid).

Istovremena primjena probenecida ne smanjuje eliminaciju ceftriaksona.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ceftriakson prolazi placentalnu barijeru. Postoje ograničeni podaci o primjeni ceftriaksona kod trudnih žena. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u odnosu na embrionalni/fetalni, perinatalni i postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3). Ceftriakson treba primjenjivati tokom trudnoće i posebno u prvom trimestru trudnoće samo ukoliko korist prevlada rizik.

Dojenje

Ceftriakson se izlučuje u majčino mlijeko u niskim koncentracijama ali pri terapijskim dozama ceftriaksona ne očekuju se efektni na odojčad koja se doji. Međutim, rizik od dijareje ili gljivične infekcije mukoznih membrana se ne može isključiti. Mogućnost pojave senzitivizacije je potrebno uzeti u obzir. Odluka se mora donijeti, da li prekinuti dojenje ili prekinuti/uzdržati se od ceftriakson terapije, razmatrajući korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

Plodnost

Studije o reprodukciji nisu dokazale neželjena dejstva na plodnost kod muškaraca ni kod žena.

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

Tokom liječenja ceftriaksonom, neželjena dejstva se mogu javiti (npr. vrtoglavica), koja mogu uticati na sposobnost upravljanjem motornim vozilom i rukovanjem mašinama (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijenti trebaju biti pažljivi prilikom vožnje i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Korištena je sljedeća CIOMS skala učestalosti, kada je to primenljivo: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$); veoma rijetko ($\leq 1/10000$); nepoznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Najučestalija prijavljena neželjena dejstva vezane za ceftriakson su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, dijareja, osip i povećanje enzima jetre.

Podaci za utvrđivanje učestalosti neželjenih dejstava ceftriaksona su izvedene iz kliničkih sudija.

Klasa organskog sistema	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		Genitalna gljivična infekcija	Pseudomembranozni kolitis ^b	Superinfekcija ^b
Poremećaji krvnog i limfatičkog sistema	Eozinofilija Leukopenija Trombocitopenija	Granulocitopenija Anemija Koagulopatija		Hemolitička anemija ^b Agranulocitoza
Srčani poremećaji				Kounis-ov sindrom
Poremećaji imunog sistema				Anafilaktički šok Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Hipersenzitivnost ^b Jarisch-Herxheimer-ova reakcija ^b
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolje Vrtoglavica	Encefalopatija	Konvulzije
Poremećaj uha i centra za ravnotežu				Vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastijalni poremećaji			Bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja ^b Mekana stolica	Mučnina Povraćanje		Pankreatitis ^b Stomatitis Glositis
Hepatobilijarni poremećaji	Povišeni enzimi jetre			Precipitacija žučne kese ^b Kernicterus Hepatitis ^c Hepatitis holestatski ^{b, c}
Poremećaji kože i potkožnih tkiva	Osip	Pruritus	Urtikarija	Stevens Johnson-ov sindrom ^b Toksična epidermalna nekroliza ^b Eritema multiforme Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^b
Poremećaji bubrega i urinarnih puteva			Hematurija Glikozurija	Oligurija Renalna precipitacija (reverzibilna)
Poremećaji opšteg		Flebitis	Edem	

stanja i mjesta aplikacije		Bol na mjestu uboda injekcije Pireksija	Drhtavica	
Ispitivanja		Povišen kreatinin u krvi		Coombs-ov lažno pozitivan test ^b Galaktozemija test lažno pozitivan ^b Neenzimske metode za određivanje glukoze lažno pozitivne ^b

^aBazirano na postmarketinčkim izvještajima. Pošto su ove reakcije prijavljene dobrovoljno iz populacije neodređene veličine, nije moguće sa sigurnošću procijeniti učestalost koja je zbog toga kategorizovana kao nepoznato.

^b Vidjeti odjeljak 4.4

^c Obično reverzibilno nakon prekida terapije ceftriaksonom

Opis određenih neželjenih dejstava

Infekcije i infestacije

Izvještaji o dijareji praćenju primjenom ceftriaksona može biti povezana sa *Clostridium difficile*. Potrebno je započeti odgovarajuće liječenje sa tečnosti i elektrolitima (vidjeti odjeljak 4.4).

Precipitacija ceftriakson-kalijum soli

Prijavljena su neželjena dejstva koja su bila rijetka, ozbiljna i u nekim slučajevima fatalna kod prijevremeno rođenih beba i beba rođenih u punom terminu (starosti < 28 days) koja su liječena intravenozno ceftriaksonom i kalcijumom. Precipitacije ceftriakson-kalcijum soli su uočene u plućima i bubrezima postmortalno. Visok rizik precipitacije kod novorođenčadi je rezultat njihovog malenog volumena krvi i dužeg poluživota ceftriaksona u odnosu na odrasle (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4, i 5.2).

Slučajevi ceftriakson precipitacije u urinarnom traktu su prijavljene većinom kod djece koja se liječe visokim dozama (npr. ≥ 80 mg/kg/dnevno ili ukupnim dozama koje ne prelaze 10 grama) i koja imaju druge faktore rizike (npr. dehidracija, vezani za krevet). Ovaj događaj može biti asimptomatičan ili simptomatičan, i može dovesti do uretralne opstrukcije i postrenalne akutne insuficijencije, ali je obično reverzibilna nakon prekida terapije ceftriaksonom (vidjeti odjeljak 4.4).

Precipitacija ceftriakson kalcijum soli u žučnoj kesi je uočena, naročito kod pacijenata liječenih visokim dozama od preporučenih standardnih doza. Kod djece, prospektivne studije su pokazale varijabilnu incidenciju precipitacije kod intravenozne aplikacije - iznad 30 % u nekim studijama. Čini se da je incidencija manja kod spore infuzije (20 - 30 minuta). Ovaj efekat je obično asimptomatičan, ali precipitacije su praćene kliničkim simptomima kao što su bol, mučnina i povraćanje u rijetkim slučajevima. Simptomatično liječenje se preporučuje u ovim slučajevima. Precipitacija je obično reverzibilna nakon prestanka terapije ceftriaksonom (vidjeti odjeljak 4.4).

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje 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. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Kod predoziranja, mogu se javiti simptomi mučnine, povraćanja i dijareje. Koncentracije ceftriaksona se ne mogu smanjiti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatično.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: antibaktericidi za sistemsku primjenu, treća generacija cefalosporina

ATC kod: J01DD04

Mehanizam djelovanja

Ceftriakson inhibira zid bakterijske ćelije sintezom prateći spajanje sa penicilin vezujućim proteinima (PBPs). Ovo rezultira prekid biosinteze zida ćelije (peptidoglikan), koja vodi do lizija bakterijske ćelije i smrti.

Rezistencija

Bakterijaska rezistencija na ceftriakson može biti zbog jednog ili više od sljedećih mehanizama:

- hidroliza beta-laktamazama, uključujući prošireni spektar beta-laktamaza (ESBLs), karbapenemaza i Amp C enzima koji mogu biti inducirani ili stabilne derepresije kod određenih aerobnih gram-negativnih bakterijskih vrsta.
- smanjenog afiniteta penicilin-vezujućih proteina za ceftriakson.
- impermeabilnost vanjske membrane kod gram-negativnih organizama.
- bakterijske efluks pumpe.

Granične vrijednosti testa osjetljivosti

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) graničnih vrijednosti utvrđene od strane Evropskog odbora za antimikrobne testove osjetljivosti (EUCAST) su sljedeće:

Patogen	Dilucijski Test (MIC, mg/L)	
	Osjetljive	Rezistentne
<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
Granične vrijednosti nevezane za vrste	≤ 1 ^d	> 2

a. Osjetljivost zaključena na osnovu cefoksitin osjetljivosti.

b. Osjetljivost zaključena na osnovu penicilin osjetljivosti.

c. Izolati sa ceftriakson MIC u gornjoj tabeli granične vrijednosti osjetljivosti su rijetke i, ukoliko nađene, trebaju se ponovo testirati i, ukoliko potvrđene, trebaju se poslati u referentnu laboratoriju.

d. Granične vrijednosti se odnose na dnevnu intravenoznu dozu od 1 g x 1 i visoku dozu barem od 2 g x 1.

Klinička efikasnost u borbi protiv nekih patogena

Prevalencija rezistencije može varirati geografski i sa vremenom za odabrane vrste, lokalnim izvještajem o rezistenciji je poželjna, posebno kod liječenja teših infekcija. Po potrebi, potrebno je tražiti savjet eksperta kad je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitno korištenje agensa kod barem nekih tipova infekcija.

Učestale osjetljive vrste

Gram-pozitivni aerobni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus (meticilin-osjetljiv)[£]
Staphylococci coagulase-negative (meticilin-osjetljiv)[£]
Streptococcus pyogenes (Grupa A)
Streptococcus agalactiae (Grupa B)
Streptococcus pneumoniae
Viridans Group *Streptococci*

<p>Gram-negativni aerobni mikroorganizmi</p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Haemophilus parainfluenzae</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoea</i></p> <p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Treponema pallidum</i></p>
<p>Vrste za koje stečena rezistencija može biti problem</p>
<p>Gram-pozitivni aerobni mikroorganizmi</p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺</p> <p><i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺</p> <p><i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p>Gram-negativni aerobni mikroorganizmi</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Escherichia coli</i>[%]</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>[%]</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i>[%]</p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus vulgaris</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p>Anaerobni mikroorganizmi</p> <p><i>Bacteroides</i> spp.</p> <p><i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p>
<p>Inherentno rezistentni mikroorganizmi</p>
<p>Gram-pozitivni aerobni mikroorganizmi</p> <p><i>Enterococcus</i> spp.</p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p>Gram-negativni aerobni mikroorganizmi</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Anaerobni mikroorganizmi</p> <p><i>Clostridium difficile</i></p> <p>Ostali:</p> <p><i>Chlamydia</i> spp.</p> <p><i>Chlamydophila</i> spp.</p> <p><i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p><i>Legionella</i> spp.</p> <p><i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

£ Svi meticilin-rezistentni stafilokoki su rezistentni na ceftriakson.

+ Stepen rezistencije >50% u barem jednom regionu

% ESBL proizvedeni sojevi su uvijek rezistentni

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Intramuskularna primjena

Prateći intramuskularnu injekciju, srednji maksimalni nivoi koncentracije ceftriakson u plazmi su oko polovine od onih uočenih poslije intravenozne primjene iste doze. Maksimalna koncentracija u plazmi poslije pojedinačne intramuskularne doze od 1 g je oko 81 mg/l i postiže se za 2 - 3 sata poslije primjene.

Površina ispod krive (PIK) vremena koncentracije u plazmi poslije intramuskularne primjene je ista onom poslije intravenozne primjene iste doze.

Intravenozna primjena

Poslije intravenozne bolusne primjene ceftriaksona 500 mg i 1 g, srednji maksimalni nivoi koncentracije ceftriaksona u plazmi su oko 120 i 200 mg/l respektivno. Poslije intravenozne infuzije ceftriaksona 500 mg, 1 g i 2 g, nivoi koncentracije ceftriaksona u plazmi su oko 80, 150 i 250 mg/l respektivno.

Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona je 7 - 12 l. Koncentracije dobro iznad minimalnih inhibitornih koncentracija većine relevantnih patogena su detektovane u tkivu uključujući pluća, srca, bilijarnog trakta/jetri, krajnika, srednjeg uva i nazalne mukoze, kostiju i u cerebrospinalnim, pleuralnim, prostatičnim i sinovijalnim tečnostima. 8 - 15 % povećanje srednje maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) je videna kod ponovljenih primjena; stanje ravnoteže se dostiže u većini slučajeva tokom 48 - 72 sata zavisno o ruti primjene.

Penetracija u određena tkiva

Ceftriakson prodire kroz moždane opne. Penetracija je najveća kad su moždane opne upaljene. Srednja maksimalna koncentracija ceftriaksona u CSF kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom su zabilježene da su do 25 % nivoa u plazmi u odnosu na 2 % nivoa u plazmi kod pacijenata koji nemaju zapaljenje moždane opne. Maksimalne koncentracije ceftriaksona kod CSF se postižu za oko 4 - 6 sati poslije intravenozne injekcije. Ceftriakson prolazi kroz placentalnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko u niskim koncentracijama (vidjeti odjeljak 4.6).

Vezivanje proteina

Ceftriakson se reverzibilno vezuje za albumin. Vezivanje za proteine u plazmi je oko 95 % pri koncentracijama u plazmi ispod 100 mg/l. Vezivanje je zasićeno i udeo vezanja se smanjuje sa povećanjem koncentracije (do 85 % pri koncentracijama u plazmi od 300 mg/l).

Biotransformacija

Ceftriakson se ne metaboliše sistemski; ali ga crijevna flora pretvara u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Plazma klirens ukupnog ceftriaksona (vezanog ili nevezanog) je 10 - 22 ml/min. Renalni klirens je 5 - 12 ml/min. 50 - 60 % ceftriaksona se izlučuje nepromijenjen u urinu, primarno glomerularnom filtracijom, dok 40 - 50 % se izlučuje nepromijenjen u žuči. Eliminacija poluživota ukupnog ceftriaksona kod odraslih je oko 8 sati.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Kod pacijenata sa renalnom ili hepatičnom disfunkcijom, farmakokinetika ceftriaksona se minimalno mijenja sa poluživotom blago povišenim (manje nego dvostruko), čak i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Relativno skromno povećanje u poluživotu kod oštećenja funkcije bubrega je objašnjeno kompenzatornim povećanjem kod nebubrežnog klirensa, rezultirajući smanjenjem u vezivanju proteina i odgovarajućem povećanju kod nebubrežnog klirensa ukupnog ceftriaksona.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, eliminacija poluživota ceftriaksona nije povećana, zbog kompenzatornog povećanja kod renalnog klirensa. Ovo je takođe zbog povećanja slobodnih frakcija ceftriaksona u plazmi doprinoseći uočenoj pradoxalnoj povećanju ukupnog klirensa lijeka, sa povećanjem u volumenu distribucije koje je paralelno sa ukupnim klirensom.

Stariji pacijenti

Kod starijih osoba iznad 75 godina prosječna eliminacija poluživota je obično dva do tri puta od one kod mladih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Poluživot ceftriaksona je produžen kod novorođenčadi. Od rođenja do 14 dana starosti, nivoi slobodnog ceftriaksona mogu se dalje povećavati zbog faktora kao što su smanjena glomerularna filtracija i promijenjeno vezivanje proteina. Tokom djetinjstva, poluživot je niži nego kod novorođenčadi i odraslih.

Plazma klirens i volumen distribucije ukupnog ceftriaksona su veći kod novorođenčadi, odojčadi i djece nego kod odraslih.

Linearnost/ne-linearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna i svi osnovni farmakokinetički parametri, osim eliminacije poluživota, su dozno zavisni ili bazirani na ukupnim koncentracijama lijeka, povećavajući se manje od proporcionalnog sa dozom. Ne-linearnost je zbog saturacije vezivanja proteina u plazmi i zbog toga uočena kod ukupnog ceftriaksona u plazmi ali ne kod slobodnog (nevezanog) ceftriaksona.

Farmakokinetička/farmakodinamička veza

Kao i kod ostalih beta-laktama, farmakokinetičko-farmakodinamički indeks pokazuje najbolju korelaciju sa *in vivo* efikasnosti je procenat doznog intervala da nevezana koncentracija ostane iznad minimalne inhibitorske koncentracije (MIC) ceftriaksona kod pojedinačnih target vrsta (npr. %T > MIC).

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Postoje dokazi iz studija na životinjama da visoke doze ceftriakson kalcijum soli dovode do formiranja konkremenata i precipitata u žučnoj kesi pasa i majmuna, koji je dokazan da je reverzibilan. Studije na životinjama nisu proizvele dokaze o reproduktivnoj toksičnosti i genotoksičnosti. Nisu provedene studije o karcinogenosti ceftriaksona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Nema.

6.2. Inkompatibilnost

Bazine na izvještajima iz literature, ceftriakson nije kompatibilan sa amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom i aminoglikozidima i labetalolom.

Rastvori koji sadrže ceftriakson se ne smiju miješati sa ili dodavati drugim agensima osim sa navedenim u odjeljku 6.6. Posebno rastvarači koji sadrže kalcijum, (npr. Ringer-ov rastvor, Hartmann-rastvor) ne bi se trebali koristiti za rekonstituciju ceftriakson bočica ili za daljnje razblaživanje rekonstituisane bočice za intravenoznu primjenu jer se može stvoriti precipitat. Ceftriakson se ne smije miješati ili primjenjivati istovremeno sa rastvorima koji sadrže kalcijum uključujući ukupnu parenteralnu ishranu (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).

6.3. Rok upotrebe

3 godine. Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja bočice, pripremljeni rastvor upotrijebiti odmah. Rekonstituisani rastvori su fizički i hemijski stabilni 6h na temperaturi do 25 °C ili 24h na temperaturi od 2 °C - 8 °C (u frižideru).

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Providna staklena bočica sa gumenim zatvaračem, zapečaćeno aluminijumsko-plastičnim kompleksom.

U složivoj kartonskoj kutiji nalazi se 50 bočica.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Priprema rastvora za injekcije i infuziju

Nakon otvaranja bočice pripremljeni rastvor upotrijebiti odmah. Rekonstituisani rastvori su fizički i hemijski stabilni 6h na temperaturi do 25 °C ili 24h na temperaturi od 2 °C - 8 °C (u frižideru).

Boja rastvora je blijedo-žućkasta do boje čilibara, zavisno od koncentracije aktivne supstance i dužine čuvanja, a nema uticaja na efikasnost i podnošljivost lijeka.

Ceftriakson ne smije da se miješa u istom špricu sa bilo kojim drugim lijekom, osim sa 1% lidokain-hidrokloridom (samo za intramuskularnu primjenu).

Intramuskularna primjena: 1 g lijeka se rastvori u 3,5 mL 1% rastvora lidokain hidroklorida. Ubrizga se duboko, u veliku mišićnu masu. Doze veće od 1 g treba da se podijele i ubrizgaju u različita injekciona mjesta.

Rastvor lidokain hidroklorida se ne smije aplikovati intravenski.

Intravenska injekcija: 1 g lijeka se rastvori u 9,6 mL sterilne vode za injekcije. Aplikuje se sporo, tokom 2 - 4 min.

Intravenska infuzija: infuzija mora da traje najmanje 30 min. Za intravensku infuziju, 2 g lijeka se rastvori u 40 mL jednog od sljedećih rastvora bez kalcijuma: 0,9% NaCl, 0,45% NaCl + 2,5% glukoza, 5% glukoza, 10% glukoza, 6 - 10% hidrosietilskrob, voda za injekcije.

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-11752/21 od 27.04.2022.

Revizija teksta: 24.07.2024.