SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Azaran, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
INN: ceftriakson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1000 mg ceftriaksona (u obliku ceftriakson-natrijuma).
Jedna bočica sadrži 3,6 mmol (82,8 mg) natrijuma.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.
Prašak bele do žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Azaran je indikovan u terapiji sledećih infekcija kod odraslih i dece, uključujući i novorođenčad rođenu u terminu:

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

Lek Azaran se može koristiti:

- u terapiji akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća kod odraslih.
- u terapiji diseminovane *Lyme borreliosis* (rana faza (stadijum II) i kasna faza (stadijum III)) kod odraslih i dece uključujući i novorođenčad od 15. dana života.
- za preoperativnu profilaksu infekcija operativnog mesta.
- kod pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije.
- kod pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana sa nekom od gorenavedenih infekcija.

Lek Azaran treba primeniti u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima uvek kada postoji mogućnost da bakterija koja izaziva infekciju ne spada u spektar onih koje su osetljive na ceftriakson (*videti odeljak 4.4*).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice za pravilnu upotrebu antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Preporučene doze u tabelama koje slede predstavljaju uobičajene preporučene doze u ovim indikacijama. U posebno teškim slučajevima, potrebno je razmotriti primenu veće doze u preporučenom rasponu.

Odrasli i deca starija od 12 godina (≥ 50 kg)

Doza ceftriaksona*	**Učestalost primene****	**Indikacije**
1–2 g	jednom dnevno	vanbolnički stečena pneumonija
		akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća
		intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
2 g	jednom dnevno	bolnička pneumonija
		komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kostiju i zglobova
2–4 g	jednom dnevno	lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
		bakterijski endokarditis
		bakterijski meningitis

* Kod dokazane bakterijemije, treba razmotriti primenu doza na gornjoj granici preporučenog raspona.
** Može se razmotriti primena dva puta dnevno (svakih 12 sati) ako se primenjuju doze veće od 2 g dnevno.

Indikacije za odrasle i decu stariju od 12 godina (≥ 50 kg) koje zahtevaju poseban režim doziranja

Akutni *otitis media*
Može se primeniti pojedinačna intramuskularna doza leka Azaran 1-2 g. Ograničeni podaci ukazuju na to da kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti ili onih kod kojih je prethodna terapija bila neuspešna, ceftriakson može biti efikasan kada se primenjuje intramuskularno u dozi 1-2 g dnevno tokom 3 dana.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta
2 g kao pojedinačna preoperativna doza.

Gonoreja
500 mg kao pojedinačna intramuskularna doza.

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

Diseminovana *Lyme borreliosis* (rana faza [stadijum II] i kasna faza [stadijum III])
2 g jednom dnevno tokom 14-21 dan. Preporučeno trajanje lečenja varira i treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne zvanične smernice.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad, odojčad i deca uzrasta od 15 dana do 12 godina (< 50 kg)

Deci telesne mase od 50 kg ili više, treba dati uobičajenu dozu za odrasle.

Doza ceftriaksona*	Učestalost primene**	Indikacije
50-80 mg/kg	jednom dnevno	intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		vanbolnički stečena pneumonija
		bolnička pneumonija
50-100 mg/kg (najviše 4 g)	jednom dnevno	komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kostiju i zglobova
		lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
80-100 mg/kg (najviše 4 g)	jednom dnevno	bakterijski meningitis
100 mg/kg (najviše 4 g)	jednom dnevno	bakterijski endokarditis

* Kod dokazane bakterijemije treba razmotriti primenu doza na gornjoj granici preporučenog raspona.
** U slučaju primene doza većih od 2 g dnevno treba razmotriti primenu od dva puta dnevno (svakih 12 sati).

Indikacije za novorođenčad, odojčad i decu uzrasta od 15 dana do 12 godina (< 50 kg) koje zahtevaju poseban režim doziranja

Akutni *otitis media*
Za početnu terapiju akutnog *otitis media*, može se primeniti pojedinačna intramuskularna doza leka Azaran 50 mg/kg. Ograničeni podaci ukazuju na to da u slučajevima kada dete ima težak oblik bolesti ili kada je početna terapija bila neuspešna, ceftriakson može biti efikasan kada se daje intramuskularno u dozi od 50 mg/kg dnevno tokom 3 dana.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta
50-80 mg/kg kao pojedinačna preoperativna doza.

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

Diseminovana *Lyme borreliosis* (rana faza [stadijum II] i kasna faza [stadijum III])
50-80 mg/kg jednom dnevno tokom 14-21 dan. Razlikuje se preporučeno trajanje lečenja i treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne važeće smernice.

Novorođenčad starosti 0 do 14 dana
Lek Azaran je kontraindikovan kod prevremeno rođene dece do postmenstrualnog perioda od 41 nedelje (gestacijski period + hronološki period).

Doza ceftriaksona*	Učestalost primene	Indikacije
20-50 mg/kg	jednom dnevno	intraabdominalne infekcije
		komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
		vanbolnički stečena pneumonija
		bolnička pneumonija

		infekcije kostiju i zglobova
		lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
50 mg/kg	jednom dnevno	bakterijski meningitis
		bakterijski endokarditis

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

Indikacije za novorođenčad starosti 0-14 dana koje zahtevaju poseban režim doziranja

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

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta
20-50 mg/kg kao pojedinačna preoperativna doza.

Sifilis
Uobičajena preporučena doza je 50 mg/kg jednom dnevno tokom 10-14 dana. Preporuke za doze kod sifilisa, uključujući i neurosifilis, temelje se na veoma ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne važeće smernice.

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

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

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

Nema podataka iz studija na pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*videti odeljak 5.2*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno smanjivanje doze ceftriaksona ukoliko funkcija jetre nije oštećena. Jedino u slučajevima preterminalne insuficijencije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min) ne sme se prekoračiti doza ceftriaksona od 2 g dnevno.

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

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega
Kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre i bubrega, savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti.

Način primene

Intramuskularna primena

Lek Azaran se može primeniti kao duboka intramuskularna injekcija. Intramuskularnu injekciju treba primeniti u mišićnu masu relativno velikog mišića i to ne više od 1 g leka u jedno mesto.

Kako se kao rastvarač koristi lidokain, injekcioni rastvor se ne sme nikada primeniti intravenski (*videti odeljak 4.3*). Treba pročitati i Sažetak karakteristika leka za lidokain.

Intravenska primena
Lek Azaran se može primeniti i kao intravenska infuzija u trajanju od preko 30 minuta (preporučen način primene) ili kao spora intravenska injekcija u trajanju od preko 5 minuta. Intravenska intermitentna injekcija treba da se da u trajanju od preko 5 minuta, poželjno u veliku venu. Intravenske doze od 50 mg/kg ili više kod odojčadi i dece uzrasta do 12 godina, treba dati kao infuziju. Kod novorođenčadi, intravenske doze treba primenjivati u trajanju od preko 60 minuta kako bi se smanjio potencijalni rizik od bilirubinske encefalopatije (*videti odeljke 4.3 i 4.4*). Intramuskularnu primenu treba razmotriti kada intravenska primena nije moguća ili ne odgovara određenom pacijentu. Za doze veće od 2 g, lek treba primeniti intravenski.
Ceftriakson je kontraindikovan kod novorođenčadi (≤ 28 dana), ukoliko im je neophodna (ili se očekuje da će biti neophodna) terapija sa intravenskim rastvorom koji sadrži kalcijum, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcijum, kao što je parenteralna ishrana, zbog rizika od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (*videti odeljak 4.3*).

Rastvarači koji sadrže kalcijum (npr. Ringerov ili Hartmanov rastvor) ne treba da se koriste za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razblaživanje rekonstituisanog rastvora za intravensku primenu, zbog mogućeg stvaranja taloga. Talog ceftriakson-kalcijuma se takođe može javiti kada se ceftriakson pomeša sa rastvorima koji sadrže kalcijum, u istoj liniji za infuziju. Stoga se ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum ne smeju mešati niti primenjivati istovremeno (*videti odeljke 4.3, 4.4. i 6.2*).

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

Za uputstva o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na ceftriakson-natrijum ili na bilo koji drugi cefalosporin.
Teška reakcija preosetljivosti u istoriji bolesti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta laktamskih antibakterijskih lekova (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

Ceftriakson je kontraindikovan kod:
Prevremeno rođene dece postmenstrualnog uzrasta do 41 nedelje (gestacijski period + hronološki period).*
Novorođenčadi rođene u terminu (uzrasta do 28 dana):
- sa hiperbilirubinemijom, žuticom ili novorođenčadi koja imaju hipoalbuminemiju ili acidozu jer su ovo stanja kod kojih je moguć poremećaj vezivanja bilirubina*.
- ukoliko je potrebna (ili će biti potrebna) intravenska terapija kalcijumom ili infuzijom koja sadrži kalcijum zbog rizika od precipitacije soli ceftriakson–kalcijum (*videti odeljke 4.4, 4.8 i 6.2*).
* *In vitro* studije su pokazale da ceftriakson može istisnuti bilirubin iz veze sa albuminom u serumu što može dovesti do mogućeg rizika od bilirubinske encefalopatije kod ovih pacijenata.

Moraju se isključiti kontraindikacije u vezi sa lidokainom pre intramuskularne injekcije ceftriaksona kada se rastvor lidokaina koristi kao rastvarač (*videti odeljak 4.4*). Videti informacije u Sažetku karakteristika leka za lidokain, posebno kontraindikacije.

Rastvori ceftriaksona koji sadrže lidokain nikada se ne smeju primeniti intravenski.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti
Kao i kod svih beta laktamskih antibakterijskih lekova, prijavljene su ozbiljne reakcije preosetljivosti sa povremeno smrtnim ishodom (*videti odeljak 4.8*). U slučaju teških reakcija preosetljivosti, potrebno je odmah prekinuti terapiju ceftriaksonom i primeniti odgovarajuće hitne medicinske mere. Pre početka terapije, potrebno je utvrditi da li je pacijent već ranije imao teške reakcije preosetljivosti na ceftriakson, neki drugi cefalosporin ili neki drugi beta laktamski antibiotik. Ceftriakson treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji su imali blagu reakciju preosetljivosti na neki drugi beta laktamski lek.

Teške neželjene reakcije na koži (*Stevens Johnson*-ov sindrom ili *Lyell*-ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza i reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, *engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili smrtonosne, su prijavljene u vezi sa terapijom ceftriaksonom; međutim, učestalost ovih događaja nije poznata (*videti odeljak 4.8*).

Interakcija sa proizvodima koji sadrže kalcijum
Opisani su slučajevi smrtonosnih reakcija sa ceftriakson-kalcijum precipitatima u plućima i bubrezima kod prevremeno rođene novorođenčadi i novorođenčadi rođenih u terminu uzrasta do 1 meseca. Najmanje jedno od njih je primilo ceftriakson i kalcijum u različitim vremenskim intervalima kroz različite intravenske linije. U raspoloživim naučnim podacima nema izveštaja o potvrđenoj intravaskularnoj precipitaciji kod pacijenata, osim kod novorođenčadi, lečenih ceftriaksonom i rastvorima koji sadrže kalcijum ili drugim proizvodima koji sadrže kalcijum. *In vitro* studije su pokazale da novorođenčad imaju povećani rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma u poređenju sa drugim starosnim grupama.

Kod pacijenata bilo koje starosne dobi, ceftriakson se ne sme mešati ili istovremeno primeniti sa bilo kojim rastvorima koji sadrže kalcijum za intravensku primenu, čak ni u slučaju da se daje preko različitih infuzionih linija ili na različitim mestima za primenu infuzije. Međutim, kod pacijenata starijih od 28 dana, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum se mogu primenjivati naizmenično, jedan posle drugoga, ako su upotrebljene linije infuzije na različitim mestima ili ako su zamenjene ili temeljno isprane između infuzija fiziološkim rastvorom, kako bi se izbegla precipitacija. Kod pacijenata koji zahtevaju kontinuiranu infuziju sa rastvorima za totalnu parenteralnu ishranu (engl. *total parenteral nutrition,* TPN) koji sadrže kalcijum, zdravstveni radnici mogu da razmotre upotrebu alternativnog antibiotika u lečenju, koji ne nosi isti rizik od precipitacije. Ako se upotreba ceftriaksona smatra neophodnom kod pacijenata koji zahtevaju kontinuiranu infuziju sa TPN rastvorima, ceftriakson se može primeniti istovremeno, kroz različite linije infuzije na različitim mestima. Druga mogućnost je da se infuzija sa TPN rastvorom prekine u vreme primene infuzije ceftriaksona, uz savet da se ispere linija infuzije između primene rastvora (*videti odeljke 4.3, 4.8, 5.2 i 6.2*).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene ceftriaksona kod novorođenčadi, odojčadi i dece utvrđena je za preporučene doze, kako je opisano u delu „Doziranje i način primene" (*videti odeljak 4.2*). Ispitivanja su pokazala da ceftriakson, poput nekih drugih cefalosporina, može istisnuti bilirubin iz veze sa albuminom u serumu.

Ceftriakson je kontraindikovan kod nedonoščadi i novorođenčadi rođenih u terminu kod kojih postoji rizik za razvoj bilirubinske encefalopatije (*videti odeljak 4.3*).

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

Kod pacijenata kod kojih se anemija javila za vreme terapije ceftriaksonom, treba razmotriti dijagnozu anemije koja je povezana sa primenom cefalosporina, kao i prekinuti terapiju ceftriaksonom dok se ne utvrdi etiologija.

Dugotrajna terapija
Za vreme dugotrajne terapije potrebno je u redovnim vremenskim intervalima kontrolisati kompletnu krvnu sliku.

Kolitis/prekomeran porast rezistentnih mikroorganizama
Kolitis povezan sa upotrebom antibakterijskih lekova, kao i pseudomembranozni kolitis prijavljeni su kod upotrebe skoro svih antibiotika, uključujući i ceftriakson, i po težini mogu varirati od blagih do onih koji mogu biti životno ugrožavajući. Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja za vreme ili nakon primene ceftriaksona (*videti odeljak 4.8*). Potrebno je razmotriti prekid terapije ceftriaksonom i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne treba davati lekove koji inhibiraju peristaltiku. Kao i kod ostalih antibakterijskih lekova, mogu se javiti superinfekcije izazvane rezistentnim mikroorganizmima.

Teško oštećenje funkcije bubrega i jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre, savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka (*videti odeljak 4.2*).

Interferencija sa serološkim testovima
Moguća je interferencija sa *Coombs*-ovim testom, s obzirom na to da ceftriakson može dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Ceftriakson može dovesti do lažno pozitivnih rezultata za galaktozemiju (*videti odeljak 4.8*).
Neenzimske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. U toku terapije ceftriaksonom, za određivanje glukoze u urinu treba koristiti enzimske metode (*videti odeljak 4.8*).

Prisustvo ceftriaksona može lažno smanjiti vrednosti glukoze u krvi dobijene sa određenim sistemima za praćenje glukoze u krvi. Molimo Vas, vidite uputstvo za upotrebu svakog sistema. Ukoliko je neophodno, treba koristiti alternativne metode testiranja.

Natrijum
Ovaj lek sadrži 3,6 mmola (82,8 mg) natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Antibakterijski spektar
Ceftriakson ima ograničeni spektar antibakterijskog delovanja i ne mora uvek biti prikladan za primenu kao monoterapija kod lečenja nekih tipova infekcija, osim u slučaju ako je patogen već ranije potvrđen (*videti odeljak 4.2*). Kod polimikrobnih infekcija, gde suspektni patogeni uključuju i mikroorganizme rezistentne na ceftriakson, potrebno je razmotriti primenu dodatnog antibiotika.

Upotreba lidokaina
U slučaju kada se kao rastvarač koristi rastvor lidokaina, rastvori ceftriaksona smeju se koristiti samo kao intramuskularna injekcija. Pre primene moraju se razmotriti kontraindikacije na lidokain, upozorenja i ostale relevantne informacije, koje su navedene u Sažetku karakteristika leka za lidokain (*videti odeljak 4.3*). Rastvor lidokaina nikada se ne sme primeniti intravenski.

Bilijarna litijaza
Kada se uoče senke na sonogramu treba posumnjati na mogući nastanak precipitata ceftriakson-kalcijuma. Senke za koje se greškom mislilo da su kamenje u žuči, otkrivene su na sonogramima žučne kese i uočavane su češće kod primene doza ceftriaksona od 1 g dnevno i više. Potreban je poseban oprez kod pedijatrijske populacije. Ovi precipitati se povlače nakon potpunog prekida terapije ceftriaksonom. Retki precipitati ceftriakson-kalcijuma bili su povezani sa simptomima. U simptomatskim slučajevima,

preporučuje se konzervativno, nehirurško lečenje, a o prekidu terapije ceftriaksonom treba da odluči lekar na osnovu specifične procene koristi i rizika (*videti odeljak 4.8*).

Bilijarna staza
Prijavljeni su slučajevi pankreatitisa, verovatno kao posledica opstrukcije žučnih puteva, kod pacijenata lečenih ceftriaksonom (*videti odeljak 4.8*). Kod većine pacijenata postojali su faktori rizika za zastoj žuči i nastanak taloga u žučnoj kesi, npr. prethodno ozbiljnije lečenje, teška bolest i totalna parenteralna ishrana. Ne može se isključiti mogućnost da je ceftriakson okidač ili kofaktor za nastanak bilijarne precipitacije.

Nefrolitijaza
Prijavljeni su slučajevi nefrolitijaze koja je bila reverzibilna nakon prekida terapije ceftriaksonom (*videti odeljak 4.8*). U simptomatskim slučajevima potrebno je napraviti ultrazvučnu dijagnostiku. Odluku o upotrebi kod pacijenata sa nefrolitijazom ili hiperkalciurijom u istoriji bolesti, lekar bi trebalo da razmotri na osnovu posebne procene odnosa koristi i rizika.

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija (JHR)
Neki pacijenti sa infekcijom spirohetama mogu doživeti *Jarsch-Herxheimer*-ovu reakciju (JHR) ubrzo nakon početka primene terapije ceftriaksonom. JHR najčešće prolazi samostalno ili može biti lečena simptomatskom terapijom. Antibiotska terapija ne treba da se prekine ukoliko dođe do pojave ove reakcije.

Encefalopatija
Prijavljeni su slučajevi pojave encefalopatije tokom primene ceftriaksona (*videti odeljak 4.8*), posebno kod starijih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (*videti odeljak 4.2*) ili poremećajima centralnog nervnog sistema. Ukoliko se posumnja na encefalopatiju udruženu sa primenom ceftriaksona (npr. snižen nivo svesti, poremećaj mentalnog statusa, mioklonus, konvulzije), potrebno je razmotriti prekid terapije ceftriaksonom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rastvarači koji sadrže kalcijum, kao što je Ringerov i Hartmanov rastvor, ne treba da se koriste za rekonstituisanje ceftriaksona u bočici ili za dalje razblaživanje rekonstituisane bočice za intravensku primenu jer može doći do stvaranja precipitata. Do nastanka precipitata ceftriakson-kalcijuma takođe može doći ako se ceftriakson meša sa rastvorima koji sadrže kalcijum u istoj liniji za intravensku primenu. Ceftriakson se ne sme primenjivati istovremeno sa intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući kontinuirane infuzije koje sadrže kalcijum kao što je parenteralna ishrana kroz Y-kateter. Međutim, kod svih pacijenata osim novorođenčadi, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum mogu se primenjivati naizmenično, jedan za drugim ukoliko se linije infuzija temeljno isperu između dve infuzije kompatibilnim rastvorom. *In vitro* studije u kojima je korišćena plazma odraslih i plazma novorođenčadi iz umbilikalne krvi pokazale su da novorođenčad imaju povećani rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (*videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 6.2*).

Istovremena primena ceftriaksona sa oralnim antikoagulansima može povećati antagonistički uticaj na vitamin K i povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se da se Internacionalni normalizovani odnos (engl. *International Normalised Ratio*, INR) često kontroliše i prema tome prilagodi doziranje lekova koji su antagonisti vitamina K, za vreme i nakon terapije ceftriaksonom (*videti odeljak 4.8*).

Dokazi o mogućem povećanju toksičnosti za bubrege prilikom primene aminoglikozida u kombinaciji sa cefalosporinima nisu ujednačeni. U ovim slučajevima preporučuje se pažljivo praćenje nivoa aminoglikozida (i bubrežne funkcije) u kliničkoj praksi.

U *in vitro* studiji primećena su antagonistička dejstva hloramfenikola i ceftriaksona. Nije poznat klinički značaj ovog nalaza.

Nema prijavljenih interakcija ceftriaksona i lekova za oralnu primenu koji sadrže kalcijum ili interakcija između ceftriaksona primenjenog intramuskularno i proizvoda koji sadrže kalcijum (intravenskih ili oralnih).

Kod pacijenata lečenih ceftriaksonom može doći do lažno pozitivnih rezultata *Coombs*-ovog testa.

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

Takođe, neenzimske metode određivanja glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. Zbog toga bi prilikom terapije ceftriaksonom određivanje glukoze u urinu trebalo izvoditi enzimskim metodama.

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

Istovremena primena probenecida ne smanjuje eliminaciju ceftriaksona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ceftriakson prolazi kroz placentalnu barijeru. Podaci o primeni ceftriaksona kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu embrionalno/fetalnog, perinatalnog i postnatalnog razvoja (*videti odeljak 5.3*). Ceftriakson treba primeniti za vreme trudnoće, i to posebno u prvom trimestru trudnoće, samo ukoliko korist premašuje rizik.

Dojenje
Ceftriakson se izlučuje u majčino mleko u malim koncentracijama, ali se pri terapijskim dozama ceftriaksona ne očekuje uticaj na odojčad. Međutim, ne može se isključiti rizik od dijareje i gljivičnih infekcija mukoze. Treba uzeti u obzir rizik od senzibilizacije. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija ceftriaksonom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost
Reproduktivne studije nisu pokazale neželjena dejstva na plodnost muškaraca ili žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije prilikom primene ceftriaksona su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, dijareja, osip i povećane vrednosti enzima jetre.

Podaci o određivanju učestalosti neželjenih reakcija na ceftriakson proizilaze iz kliničkih ispitivanja.

Sledeća konvencija je korišćena za klasifikaciju učestalosti:
veoma često (≥1/10);
često (≥1/100 do <1/10);
povremeno (≥1/1000 do <1/100);
retko (≥1/10000 do <1/1000);
veoma retko (<1/10000);

nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Nepoznato[a]**
Infekcije i infestacije		genitalne gljivične infekcije	pseudomembranozni kolitis[b]	superinfekcija[b]
Poremećaji krvi i limfnog sistema	eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija	granulocitopenija, anemija, koagulopatija		hemolitička anemija[b], agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema				anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija, reakcija preosetljivosti[b], *Jarisch-Herxheimer*-ova reakcija [b]
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, vrtoglavica	encefalopatija	konvulzije
Poremećaji uha i labirinta				vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja[b], meke stolice	mučnina, povraćanje		pankreatitis[b], stomatitis, glositis
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti enzima jetre			precipitacija u žučnoj kesi[b], kernikterus, hepatitis[c], holestatski hepatitis[b,c]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	pruritus	urtikarija	*Stevens-Johnson*-ov sindrom[b], toksična epidermalna nekoliza[b], *erythema multiforme*, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)[b]

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			hematurija, glikozurija	oligurija, precipitacija u bubrezima (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		flebitis, bol na mestu primene injekcije, pireksija	edem, drhtavica	
Ispitivanja		povećane vrednosti kreatinina u krvi		lažno pozitivan *Coombs*-ov test[b], lažno pozitivan test na galaktozemiju[b], lažno pozitivan nalaz kod neenzimskih metoda za određivanje glukoze[b]

[a] Zasnovano na postmarketinškim izveštajima. S obzirom na to da su ove neželjene reakcije prijavljene dobrovoljno od strane populacije u nepoznatom broju, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost i zato su okarakterisane kao nepoznato.
[b] Videti odeljak 4.4.
[c] Obično reverzibilno nakon prestanka primene ceftriaksona.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije
Prijavljeni slučajevi dijareje nakon primene ceftriaksona mogu biti povezani sa bakterijom *Clostridium difficile*. Treba početi zbrinjavanje odgovarajućim tečnostima i elektrolitima (*videti odeljak 4.4*).

Precipitacija soli ceftriakson-kalcijuma
Retko, teške i u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom, neželjene reakcije su prijavljene kod prevremeno rođenih ili novorođenčadi rođenih u terminu (uzrasta <28 dana) koja su bila lečena intravenskim ceftriaksonom i kalcijumom. Precipitati soli ceftriakson-kalcijuma primećeni su u plućima i bubrezima nakon smrti. Veliki rizik od precipitacije kod novorođenčadi posledica je njihovog malog volumena krvi i dužeg poluvremena eliminacije ceftriaksona u poređenju sa odraslima (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2*).

Prijavljeni su slučajevi precipitacije ceftriaksona u urinarnom traktu, prvenstveno kod dece koja su lečena velikim dozama (npr. ≥ 80 mg/kg/dan ili ukupnim dozama koje prelaze 10 grama) i koja su imala druge faktore rizika (npr. dehidratacija, vezanost za krevet). Ovaj događaj može biti asimptomatski ili simptomatski, može dovesti do opstrukcije uretera i postrenalne akutne bubrežne insuficijencije, ali je uobičajeno reverzibilan nakon prekida primene ceftriaksona (*videti odeljak 4.4*).

Precipitacija soli ceftriakson-kalcijuma u žučnoj kesi primećena je prvenstveno kod pacijenata lečenih dozama većim od preporučene standardne doze. Prospektivna ispitivanja kod dece pokazala su promenljivu incidenciju precipitacije kod intravenske primene – u nekim ispitivanjima više od 30%. Čini se da je incidencija manja kod spore infuzije (20-30 minuta). Ovo dejstvo obično je asimptomatsko, ali su precipitacije u retkim slučajevima praćene kliničkim simptomima, kao što je bol, mučnina i povraćanje. U ovim slučajevima preporučuje se simptomatsko lečenje. Precipitacija je obično reverzibilna nakon prekida primene ceftriaksona (*videti odeljak 4.4*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu se javiti simptomi mučnine, povraćanja i dijareje. Koncentracije ceftriaksona ne mogu se smanjiti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Nema specifičnog antidota. Terapija predoziranja treba da bude simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; cefalosporini, III generacija

ATC šifra: J01DD04

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

Rezistencija
Rezistencija bakterija na ceftriakson može biti posledica jednog ili više sledećih mehanizama:
- hidrolize posredovane beta laktamazama, uključujući beta laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs), karbapenemaze i Amp C enzime, koji mogu biti indukovani ili stabilno derepresovani kod određenih aerobnih Gram-negativnih vrsta bakterija;
- smanjenog afiniteta penicilin vezujućih proteina za ceftriakson;
- nepropustljivosti spoljašnje membrane Gram-negativnih mikroorganizama;
- bakterijskih efluks pumpi.

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

Mikroorganizam	**Dilucioni test (MIK, mg/L)**	
	Osetljivi	**Rezistentni**
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp. (grupe A, B, C i G)	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5[c]	> 2
Viridans grupa *Streptococci*	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 0,12[c]	> 0,12
Moraxella catarrhalis	≤ 1	> 2

Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,12	> 0,12
Neisseria meningitidis	≤ 0,12[c]	> 0,12
Nevezane za vrstu	≤ 1[d]	> 2

a. Osetljivost utvrđena iz podataka o osetljivosti na cefoksitin.
b. Osetljivost utvrđena iz podataka o osetljivosti na penicilin.
c. Izolati sa MIK ceftriaksona iznad granične vrednosti osetljivosti su retki i ukoliko se pronađu, potrebno ih je ponovno testirati i, u slučaju potvrde, poslati u referentnu laboratoriju.
d. Granične vrednosti se odnose na dnevnu intravensku dozu od 1 g × 1 i veliku 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 lečenju teških infekcija. Ukoliko je to neophodno, treba tražiti mišljenje eksperta, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene ceftriaksona barem u nekim vrstama infekcija upitna.

Uobičajeno osetljive vrste
Gram-pozitivni aerobi *Staphylococcus aureus* (osetljiv na meticilin)[£] *Staphylococci* koagulaza negativni (osetljivi 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 mikroorganizmi
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 stafilokoke rezistentne na meticilin su rezistentne na ceftriakson.
+ Stopa rezistencije veća od 50% u najmanje jednom od regiona.
% Sojevi koji proizvode ESBL su uvek rezistentni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Intramuskularna primena
Srednje vrednosti maksimalnih koncentracija ceftriaksona u plazmi nakon intramuskularne injekcije su približno polovina koncentracije uočene nakon primene ekvivalentnih doza intravenskim putem. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon primene pojedinačne intramuskularne doze od 1 g je oko 81 mg/L i postiže se 2-3 sata nakon primene.
Površina ispod krive (PIK) nakon intramuskularne primene je ekvivalentna površini koja nastaje nakon intravenske primene ekvivalentne doze.

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

Distribucija
Volumen distribucije ceftriaksona je 7–12 L. Koncentracije koje su značajno iznad MIK za najznačajnije patogene mogu se pronaći u tkivu uključujući pluća, srce, bilijarni trakt/jetru, tonzile, srednje uho i nazalnu mukozu, kosti, kao i cerebrospinalnoj, pleuralnoj, prostatičnoj i sinovijalnoj tečnosti. Pri ponovljenoj primeni uočeno je uvećanje od 8-15% srednje vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), dok se stanje ravnoteže u većini slučajeva postiže u okviru 48–72 sata, u zavisnosti od načina primene.

Prodiranje u pojedina tkiva
Ceftriakson prodire kroz moždane ovojnice. Penetracija je najveća u slučaju inflamacije moždanih ovojnica. Srednje vrednosti maksimalnih koncentracija ceftriaksona u cerebrospinalnoj tečnosti kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom iznose do 25% koncentracija u plazmi, u poređenju sa 2% koncentracija u plazmi kod pacijenata kod kojih nema inflamacije moždanih ovojnica. Maksimalne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tečnosti se postižu za oko 4-6 sati nakon primene putem intravenske injekcije. Ceftriakson prolazi placentalnu barijeru i izlučuje se u majčinom mleku u malim koncentracijama (*videti odeljak 4.6*).

Vezivanje za proteine
Ceftriakson se reverzibilno vezuje za albumin. Vezivanje za proteine plazme približno iznosi oko 95% kod koncentracija u plazmi manjih od 100 mg/L. Vezivanje je podložno saturaciji pa se udeo vezanog ceftriaksona smanjuje sa povećanjem koncentracije (do 85% pri koncentraciji u plazmi od 300 mg/L).

Biotransformacija
Ceftriakson se ne metaboliše sistemski, ali konvertuje se u neaktivne metabolite pod uticajem crevne flore.

Eliminacija
Klirens ukupnog ceftriaksona u plazmi (vezanog i nevezanog) iznosi 10 do 22 mL/min. Renalni klirens iznosi 5 do 12 mL/min. 50–60% ceftriaksona izlučuje se nepromenjeno urinom, primarno glomerularnom filtracijom, dok se 40–50% izlučuje nepromenjeno putem žuči. Poluvreme eliminacije ukupnog ceftriaksona kod odraslih je oko 8 sati.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre
Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre, farmakokinetika ceftriaksona je samo minimalno izmenjena sa blagim produženjem poluvremena eliminacije (manje od dva puta), 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 plazme i posledičnog povećanja nerenalnog klirensa ukupnog ceftriaksona.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, poluvreme eliminacije ceftriaksona nije produženo, zbog kompenzatornog povećanja renalnog klirensa. Ovo je takođe posledica povećanja slobodne frakcije ceftriaksona u plazmi što doprinosi uočenom paradoksalnom povećanju ukupnog klirensa leka, sa povećanjem volumena distribucije paralelno povećanju ukupnog klirensa.

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

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

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

Linearnost/nelinearnost
Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna, a svi osnovni farmakokinetički parametri, osim poluvremena eliminacije su dozno zavisni, ukoliko se zasnivaju na ukupnim koncentracijama leka, pa je njihovo povećanje manje od proporcionalnog sa povećanjem doze. Nelinearnost je posledica

saturacije u vezivanju za proteine plazme pa se stoga uočava kod ukupnog ceftriaksona u plazmi, ali ne i kod slobodnog (nevezanog) ceftriaksona.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci iz studija na životinjama pokazuju da velike doze soli ceftriakson-kalcijuma dovode do stvaranja konkremenata i precipitata u žučnoj kesi pasa i majmuna, što je dokazano da je reverzibilan proces. Studije na životinjama nisu pokazale reproduktivnu toksičnost, kao ni genoksičnost. Nisu sprovedene studije karcinogenog potencijala ceftriaksona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Na osnovu podataka iz literature, ceftriakson nije kompatibilan sa amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom i aminoglikozidima.

Rastvori koji sadrže ceftriakson ne smeju da se mešaju sa ili da se dodaju drugim rastvorima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6. Naročito, rastvarači koji sadrže kalcijum (npr. Ringerov rastvor, Hartmanov rastvor) ne treba da se koriste za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razblaživanje rekonstituisanog praška za intravensku primenu, jer se mogu stvoriti precipitati. Ceftriakson ne sme da se meša ili da se primenjuje istovremeno sa rastvorima koji sadrže kalcijum uključujući totalnu parenteralnu ishranu *(videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8).*

Ukoliko je kombinacija sa drugim antibiotikom pored ceftriaksona planirana, primena lekova ne treba da se obavlja kroz isti špric ili u istom infuzionom rastvoru.

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

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja leka:
3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije:
Nakon otvaranja bočice, pripremljeni rastvor upotrebiti odmah. Rekonstituisani rastvori su fizički i hemijski stabilni 6 h na temperaturi do 25 °C ili 24 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C (u frižideru).
Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani lek treba odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi smeli da budu duži od 6 h na temperaturi do 25 °C ili 24 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C (u frižideru), osim ako se rekonstitucija ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja pre otvaranja leka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 10 mL. Bočica je zatvorena sivim halogen-butil gumenim čepom i aluminijumskom kapicom sa plavim plastičnim *flip-off* poklopcem.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5, 10 ili 50 staklenih bočica i Uputstvo za lek.

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

Priprema rastvora za injekciju/infuziju
Preporučuje se upotreba sveže pripremljenog rastvora.
Rastvor je samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćenu količinu rastvora treba baciti.
Nakon rekonstitucije za intramuskularnu ili intravensku injekciju ili intravensku infuziju, prašak bele do žućkaste boje će dati svetložuti do smeđe-žuti rastvor.

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

Intramuskularna primena: 1 g leka se rastvori u 3,5 mL 1% rastvora lidokain-hidrohlorida. Ubrizga se duboko, u veliku mišićnu masu. Doze veće od 1 g treba da se podele i ubrizgaju u različita injekciona mesta.
Rastvor lidokain-hidrohlorida se ne sme aplikovati intravenski.

Intravenska injekcija: 1 g leka 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 leka se rastvori u 40 mL jednog od sledećih rastvora koji ne sadrže kalcijum: 0,9% NaCl, 0,45% NaCl + 2,5% glukoza, 5% glukoza, 10% glukoza, 6-10% hidroksietil skrob, voda za injekcije.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

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

Azaran, 1000 mg, 50 staklenih bočica:
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00617-20-001

Azaran, 1000 mg, 10 staklenih bočica:
Broj prve dozvole: 515-01-05136-22-002

Azaran, 1000 mg, 5 staklenih bočica:
Broj dozvole: 515-01-05136-22-001

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

Azaran, 1000 mg, 50 staklenih bočica:
Datum prve dozvole: 27.10.1999.
Datum poslednje obnove dozvole: 02.12.2020.

Azaran, 1000 mg, 10 staklenih bočica:
Datum prve dozvole: 06.03.2023.

Azaran, 1000 mg, 5 staklenih bočica:
Datum prve dozvole: 06.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.