



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Azaran, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1000 mg
Pakovanje: bočica staklena, 50 x 1000 mg

Proizvođač: **HEMOFARM AD VRŠAC**
Adresa: **Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija**
Podnosilac zahteva: **HEMOFARM AD VRŠAC**
Adresa: **Beogradski put bb, Vršac**

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME (INN)

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži:
ceftriakson 1000 mg
(u obliku ceftriakson-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 indikovano 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* borrelioze (rana faza (stadijum II) i kasna faza (stadijum III)) kod odraslih i dece uključujući i novorođenčad od 15-og dana života.
- za pre-operativnu profilaksu infekcija operativnog mesta
- kod pacijenata sa neutropenijom i temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
- kod pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana sa nekom od, gore navedenih infekcija.

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza zavisi od težine infekcije, osetljivosti mikroorganizma, mesta i vrste infekcije, kao i od starosti pacijenta 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 veću dozu u preporučenom rasponu.

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

Doza ceftriaksona*	Učestalost primene**	Indikacija
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 kosti i zglobova
2 – 4 g	jednom dnevno	lečenje pacijenata sa neutropenijom i 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, lek Azaran može biti efikasan kada se primenjuje intramuskularno u dozi 1-2 g dnevno tokom 3 dana.

Preoperativna profilaksa infekcija operativnog mesta
2g 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 borreliozna (rana faza (stadijum II) i kasna faza (stadijum III))

2 g jednom dnevno tokom 14 - 21 dana. 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 (max 4 g)	jednom dnevno	komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
		infekcije kosti i zglobova
		lečenje pacijenata sa neutropenijom i temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije
80-100 mg/kg (max 4g)	jednom dnevno	bakterijski meningitis

100 mg/kg (max 4 g)	jednom dnevno	bakterijski endokarditis
---------------------	---------------	--------------------------

* Kod dokazane bakterijemije treba razmotriti primenu doza na gornjoj granici preporučenog raspona

** U slučaju primene doza viših od 2 g dnevno treba razmotriti primenu od dva puta dnevno (svakih 12 sati)

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

Akutni otitis media

Za početno lečenje akutnog otitis media, može se primeniti pojedinačna intramuskularna doza leka Azaran 50 mg/kg. Ograničeni podaci ukazuju na to da u slučajevima teških oblika bolesti ili kada je početna terapija bila neuspešna, lek Azaran 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 (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 smernice.

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

50-80 mg/kg jednom dnevno tokom 14-21 dana. Preporučeno trajanje lečenja varira i treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne važeće smernice.

Novorođenčad uzrasta 0-14 dana

Azaran je kontraindikovano kod dece rođene pre 41. gestacione nedelje postmenstrualnog uzrasta (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 kosti i zglobova
		lečenje pacijenata sa neutropenijom i 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 uzrasta 0-14 dana koje zahtevaju poseban režim doziranja:

Akutni otitis media

Za početno lečenje akutnog otitisa media, može se primeniti jedna intramuskularna doza leka Azaran od 50 mg/kg.

Preoperativana 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, baziraju se na vrlo ograničenim podacima. Treba uzeti u obzir nacionalne ili lokalne važeće smernice.

Trajanje lečenja

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

Starije osobe

Ukoliko su renalna i hepaticka funkcija zadovoljavajuće, nije potrebno prilagođavanje doze za starije osobe.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

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

Nema podataka iz studija na pacijentima sa teškim oštećenjem jetre (videti deo 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

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

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

Pacijenti sa teškim oštećenjem jetre i bubrega

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

Način primene

Intramuskularna primena

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 ne treba nikada primeniti intravenski (videti odeljak 4.3). Treba pročitati i Sažetak karakteristika leka za lek lidokain.

Intravenska primena

Azaran se može primeniti i kao intravenska infuzija u trajanju od preko 30 minuta (preporučeni način primene), ili kao spora intravenska injekcija u trajanju od preko 5 minuta. Intravenska intermitentna injekcija treba da se da u trajanju od 5 minuta, poželjno u veliku venu. Intravenske doze od 50 mg/kg ili više kod odojčadi i dece do 12 godina starosti, 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 deo 4.3 i 4.4). Intramuskularnu primenu treba razmotriti kada intravenska primena nije moguća ili ne odgovara određenom pacijentu. Za doze veće od 2 g, lek treba primeniti intravenski.

Ceftriakson je kontraindikovano kod novorođenčadi (≤ 28 dana), ukoliko im je neophodna (ili se očekuje da će biti neophodna) terapija sa intravenskim rastvorom koji sadrži kalcijum, uključujući infuziju koja sadrži kalcijum kao parenteralni način ishrane, zbog rizika od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (videti deo 4.3).

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

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

Za uputstvo vezano za rastvaranje medicinskog proizvoda pre upotrebe videti deo 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na ceftriakson ili na bilo koji drugi cefalosporin, ili neku od pomoćnih supstanci i navedenih u delu 6.1.

U anamnezi navedena teška reakcija preosetljivosti (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 u kojima postoji poremećaj vezivanja bilirubina*

- kojoj je potrebno (ili će biti potrebno) intravensko lečenje kalcijumom ili infuzijom koja sadrži kalcijum zbog rizika od precipitacije soli ceftriakson–kalcijum (videti 4.4, 4.8 ili 6.2).

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

Potrebno je isključiti kontraindikacije u vezi sa lidokainom pre intramuskularne injekcije ceftriaksona kada se rastvor lidokaina koristi kao rastvarač (videti deo 4.4.). Pogledati informacije u Sažetku karakteristika leka za lidokain, posebno kontraindikacije.

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

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

Prijavljene su teške kožne neželjene reakcije (*Stevens Johnson-ov* sindrom ili *Lyell-ov* sindrom/ toksična epidermalna nekroliza); međutim, učestalost ovih reakcija nije poznata (videti 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 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 taloženja ceftriakson-kalcijuma u poređenju sa drugim starosnim grupama.

Kod pacijenata bilo koje starosne dobi, ceftriakson ne sme biti pomešan ili istovremeno dat sa bilo kojim rastvorima koji sadrže kalcijum za intravensku primenu, čak ni u slučaju da se daje u odvojenim venskim infuzijskim linijama ili različitim mestima za primenu infuzije. Međutim, kod pacijenata starijih od 28 dana, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum smeju se primenjivati naizmenično, jedan posle drugoga, ako su upotrebljene infuzijske linije na različitim mestima ili ako su zamenjene ili temeljno isprane između infuzija fiziološkim rastvorom, kako bi se izbeglo taloženje.

Kod pacijenata kod kojih je zahtevana kontinuirana infuzija sa rastvorima za totalnu parenteralnu ishranu, koji sadrže kalcijum, zdravstveni radnici mogu da razmotre upotrebu alternativnog antibiotika u lečenju, koji ne nosi isti rizik od taloženja. Ako se upotreba ceftriaksona smatra neophodnom kod pacijenata kod kojih je zahtevana kontinuirana infuzija sa rastvorima za parenteralnu ishranu koji sadrže kalcijum i ceftriakson se može primeniti istovremeno, kroz različite infuzijske linije na različitim mestima. Druga mogućnost je da se infuzija sa rastvorom za parenteralnu ishranu koji sadrži kalcijum zaustavi u vreme primene infuzije ceftriaksona, uz savet da se ispere infuzijska linija između primene rastvora. (videti deo 4.3, 4.8, 5.2, 6.2).

Pedijatrijski pacijenti

Efikasnost i bezbednost primene ceftriaksona kod novorođenčadi, odojčadi i dece utvrđena je za preporučene doze, kako je opisano u delu „Doziranje i način primene“ (videti deo 4.2). Ispitivanja su pokazala da ceftriakson, poput nekih drugih cefalosporina, može istisnuti bilirubin iz veze sa albuminom u serumu.

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

Imunološki posredovana hemolitička anemija

Imunološki posredovana hemolitička anemija uočena je kod pacijenata koji su primali cefalosporinske antibiotike, uključujući i ceftriakson (videti deo 4.8). Teški slučajevi hemolitičke anemije, uključujući i one sa fatalnim 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, trebalo bi razmotriti dijagnozu anemije koja je povezana sa primenom cefalosporina, kao i prekinuti terapiju ceftriaksonom dok se ne utvrdi etiologija.

Dugotrajna terapija

Tokom dugotrajne terapije potrebno je kompletne nalaze krvi vršiti u regularnim vremenskim intervalima.

Kolitis/prekomeran porast rezistentnih mikroorganizama

Kolitis povezan sa upotrebom antibakterijskih lekova kao i pseudomembranozni kolitis javljali su se kod upotrebe skoro svih antibiotika, uključujući i ceftriakson, i po težini mogu varirati od blagih do onih koji

mogu da ugroze život. Zbog toga je neophodno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja za vreme ili nakon primene ceftriaksona (pogledati deo 4.8). Potrebno je razmotriti prekid lečenja ceftriaksonom i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smeju se primenjivati lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Kao i kod ostalih antibakterijskih lekova, mogu se javiti superinfekcije izazvane rezistentnim mikroorganizmima.

Teška renalna i hepatska insuficijencija

Kod pacijenata sa teškom renalnom i hepatskom insuficijencijom, savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka (pogledati deo 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 (pogledati deo 4.8). Neenzimske metode za određivanje glukoze u urinu mogu dati lažno pozitivne rezultate. U toku terapije lekom ceftriakson za određivanje glukoze u urinu treba koristiti enzimске metode (pogledati deo 4.8).

Natrijum

Svaki gram leka Azaran sadrži 3,6 mmola natrijuma. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa ograničenim unosom natrijuma.

Antibakterijski spektar

Ceftriakson ima ograničeni spektar antibakterijskog delovanja i ne mora uvek biti prikladan za primenu kao monoterapija kod lečenja nekih tipova infekcija, osim u slučaju ako je patogen već ranije potvrđen (videti deo 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, rastvor ceftriaksona sme se koristiti jedino kao intramuskularna injekcija. Pre primene potrebno je razmotriti kontraindikacije na lidokain, upozorenja i ostale relevantne informacije, kako je navedeno u Sažetku karakteristika leka (videti deo 4.3). Rastvor lidokaina nikada se ne sme primeniti intravenski.

Bilijarna litijaza

Kada se uoče senke na ultrazvuku treba posumnjati na mogući nastanak precipitata ceftriakson-kalcijuma. Senke na ultrazvuku se greškom mogu dijagnostikovati kao kamenje u žučnoj kesi, a javljaju se češće nakon primene doza ceftriaksona koje iznose 1g 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, nehiruško lečenje, a o prekidu terapije lekom ceftriakson treba da odluči lekar na osnovu specifične procene koristi i rizika (videti deo 4.8).

Bilijarna staza

Prijavljeni su slučajevi pankreatitisa, verovatno kao posledica opstrukcije žučnih puteva, kod pacijenata lečenih lekom Azaran (videti odeljak 4.8). Kod većine bolesnika 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 uloga Azarana kao okidača ili ko-faktora u slučajevima žučnih taloga povezanih sa terapijom lekom Azaran.

Nefrolitijaza

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rastvori koji sadrže kalcijum, kao što je Ringer-ov i Hartmann-ov rastvor, ne smeju se koristiti za rekonstituisanje leka ceftriakson 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 infuzijske linije temeljno isperu između dve infuzije odgovarajućim rastvorom. *In vitro* studije u kojima je korišćena plazma odraslih i plazma novorođenčadi iz umbilikalne krvi pokazale su da novorođenčad ima povećani rizik od precipitacije ceftriakson-kalcijuma (videti deo 4.2, 4.3, 4.4.,4.8 i 6.2).

Istovremena primena leka ceftriaksona sa oralnim antikoagulansima može povećati antagonističko uticaj na vitamin K i povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se da se Internacionalni normalizovani odnos (International Normalised Ratio, INR) često kontroliše i prema tome prilagodi doziranje lekova koji su antagonisti vitamina K, za vreme i nakon lečenja ceftriaksonom (videti deo 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 renalne funkcije) u kliničkoj praksi.

U *in vitro* studijama primećeno je antagonističko delovanje hloramfenikola i ceftriaksona. Nije poznato klinički značaj ovih podataka.

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 lečenja ovim lekom određivanje glukoze u urinu trebalo izvoditi enzimskim metodama.

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

Istovremena primena probenecida ne smanjuje izlučivanje ceftriaksona.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ceftriakson prolazi kroz placentnu barijeru. Klinički podaci o primeni ceftriaksona u trudnoći su ograničeni. Studije na životinjama nisu pokazale direktno ili indirektno štetno delovanje koje se odnosi na embrionalni/fetalni, perinatalni i postnatalni razvoj (videti deo 5.3).

Ceftriakson bi smeo da se primenjuje za vreme trudnoće i to posebno u prvom tromesečju 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. Uprkos tome, ne može se isključiti rizik od dijareje i gljivičnih infekcija mukoze. Treba uzeti u obzir rizik od senzibilizacije. Potrebno je doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje ceftriaksonom uzevši u obzir prednosti dojenja za dete, kao i prednosti lečenja za ženu.

Fertilitet

Reproduktivne studije nisu pokazale neželjena dejstva na plodnost muškaraca ni žena

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

Tokom terapije ceftriaksonom mogu se javiti neželjeni događaji (npr. vrtoglavica), koji mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (pogledati deo 4.8). Pacijenti treba da budu oprezni kada voze ili upravljaju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

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

Učestalost neželjenih reakcija izražena je kao: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke	Nepoznate učestalosti ^a
Infekcije i infestacije		Genitalne gljivične infekcije	Pseudomembranozni kolitis ^b	Superinfekcija ^b
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Eozinofilija, Leukopenija, Trombocitopenija	Granulocitopenija, Anemija, Koagulopatija		Hemolitička anemija ^b , Agranulocitoza
Imunološki poremećaji				Anafilaktički šok, Anafilaktička reakcija, Anafilaktoidna reakcija, Preosetljivost ^b
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, Vrtoglavica		Konvulzije
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu				Vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja ^b , Mekane stolice	Mučnina, Povraćanje		Pankreatitis ^b , Stomatitis, Glositis
Hepatobilijarni poremećaji	Povišene vrednosti enzima jetre			Precipitacija u žučnoj kesii ^b , Kernikterus
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Osip	Pruritus	Urtikarija	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ^b , Toksična epidermalna nekroliza ^b , <i>Erythema multiforme</i> , Akutna generalizovani pustulozni egzantem
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			Hematurija, Glikozurija	Oligurija, Precipitacija u bubrezima (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu		Flebitis, Bol na mestu	Edemi, Drhtavica	

primene		primene injekcije, Pireksija		
Laboratorijska ispitivanja		Povećane vrednosti kreatinina u krvi		Coombs test lažno pozitivan ^b Test na galaktozemiju lažno pozitivan ^b Ne-enzimske metode za određivanje glukoze lažno pozitivne ^b

^a Zasnovano na post-marketinškim izveštajima. S obzirom da je ove neželjene reakcije dobrovoljno prijavila populacija u nepoznatom broju, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost i zato su okarakterisane kao nepoznate učestalosti.

^b videti deo 4.4.

Infekcije i infestacije

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

Precipitacija kalcijumovih soli i ceftriaksona

Retko, ozbiljni i u nekim slučajevima fatalni neželjeni događaji su prijavljeni 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 deo 4.3, 4.4, i 5.2).

Prijavljeni su slučajevi precipitacije u bubrezima, prvenstveno kod dece starije od 3 godine koja su bila lečena ili visokim dnevnim dozama (npr. ≥ 80 mg/kg/dan) ili ukupnim dozama koje prelaze 10 grama, kao i onih koja su imala i druge faktore rizika (npr. smanjen unos tečnosti ili vezanost za krevet). Rizik od nastanka precipitata povećan je kod nepokretnih i dehidriranih pacijenata. Ovaj događaj može biti simptomatski ili asimptomatski, može dovesti do renalne insuficijencije i anurije, a reverzibilan je nakon prekida primene ceftriaksona (videti deo 4.4).

Precipitacija ceftriaksona i soli kalcijuma u žučnoj kesi primećena je prvenstveno kod pacijenata lečenih dozama višim od preporučene standardne doze. Prospektivna ispitivanja kod dece pokazala su promenljivu učestalost precipitacije kod intravenske primene – u nekim ispitivanjima više od 30%. Čini se da je učestalost manja kod spore infuzije (20-30 minuta). Ovo delovanje obično je asimptomatsko, ali su precipitacije u retkim slučajevima praćene kliničkim simptomima, kao što je bol, mučnina i povraćanje. U ovim slučajevima preporučuje se simptomatsko lečenje. Precipitacija je obično reverzibilna nakon prestanka primene ceftriaksona (videti deo 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 mučnina, povraćanja i dijareja. Koncentracija ceftriaksona ne može se smanjiti hemodijalizom i peritonealnom dijalizom. Nema specifičnog antidota. Lečenje predoziranja je simptomatsko.

5. Farmakološki podaci

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibiotici za sistemsku primenu; cefalosporini, III generacija
ATC kod: J01DD04

Mehanizam dejstva

Ceftriakson inhibira sintezu zida bakterijske ćelije nakon vezivanja za penicilin vezujuće proteine (penicillin binding proteins, PBPs). Ovo rezultira u prekidu biosinteze zida bakterijske ćelije (peptidoglikan), što dovodi do lize bakterijske ćelije i njene smrti.

Mehanizam rezistencije

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

- hidroliza posredovana beta-laktamazama, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (*extended-spectrum beta-lactamase*, ESBLs), karbapenemaze i AmpC enzime, do čije indukcije ili stabilne derepresije može doći kod nekih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih vrsta,
- smanjen afinitet penicilin vezujućih proteina za ceftriakson,
- nepropustljivosti spoljašnje membrane kod Gram-negativnih mikroorganizama,
- bakterijskih efluks pumpi.

Granične vrednosti osetljivosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) utvrđene od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su sledeće:

Mikroorganizam	Dilucioni test (MIC, mg/L)	
	Osetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (grupe A, B, C i G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 ^c	>2
Viridans grupa <i>Streptococci</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12 ^c	>0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	>0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12 ^c	>0.12
Nevezane za vrstu	≤ 1 ^d	>2

a. Osetljivost utvrđena posredno prema osetljivosti na cefoksitin.

b. Osetljivost utvrđena posredno prema osetljivosti na penicilin.

c. Izolati kod kojih je MIK ceftriaksona iznad granične vrednosti za osetljivost su retki i ako se nađu, treba ih ponovno testirati i u slučaju pozitivnog nalaza poslati u referentnu laboratoriju.

d. Granične vrednosti 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 lečenju teških infekcija. Ukoliko je to neophodno, treba potražiti savet stručnjaka, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist ceftriaksona pod znakom pitanja barem u nekim vrstama infekcija.

Osetljive vrste
<u>Gram-pozitivni aerobi :</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin) ^f <i>Staphylococci</i> koagulaza negativni (osetljivi na meticilin) ^f <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupa A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupa B) <i>Streptococcus pneumoniae</i>

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

£ Svi meticilin-rezistentni stafilokoki su rezistentni na ceftriakson

+ Nivo rezistencije >50% u najmanje jednoj regiji

% Sojevi koji proizvode ESBL su uvek rezistentni

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Intravenska primena

Prosečna maksimalna koncentracija 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.

Intramuskularna primena

Prosečne maksimalne koncentracije ceftriaksona nakon intramuskularne primene su približno polovina koncentracije nakon intravenske primene 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 primene. Površina ispod krive posle intramuskularne primene je ekvivalentna površini nakon intravenske primene ekvivalentne doze.

Distribucija

Volumen distribucije ceftriaksona je 7–12L. Za većinu relevantnih patogena, koncentracije znatno iznad minimalne inhibitorne koncentracije mogu se detektovati u tkivima uključujući pluća, srce, bilijarni trakt / jetru, tonzile, srednje uho i nazalnu mukozu, kosti, kao i u cerebrospinalnoj, pleuralnoj, prostatičnoj i sinovijalnoj tečnosti. Nakon primene ponovljenih doza primećeno je povećanje prosečne maksimalne koncentracije u plazmi (Cmax) od 8-15%; stanje dinamičke ravnoteže postiže se u većini slučajeva tokom 48 – 72 sata, u zavisnosti od načina primene.

Prodiranje u pojedina tkiva

Ceftriakson prodire kroz moždane opne. Prodiranje je najveće kada su moždane opne inflamirane. Prosečne maksimalne koncentracije ceftriaksona u cerebrospinalnoj tečnosti kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom iznose do 25% koncentracija u plazmi, u poređenju sa 2% kod pacijenata kod kojih moždane opne nisu inflamirane. 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 mleku (videti 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 leka se smanjuje sa povećanjem koncentracije (do 85% pri koncentraciji u plazmi od 300 mg/L).

Biotransformacija

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

Eliminacija

Plazma klirens ukupnog ceftriaksona (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 kod odraslih iznosi oko 8 sati.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega ili jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre farmakokinetika ceftriaksona minimalno se menja, a poluvreme 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 razultat smanjenog vezivanja za proteine i posledičnog povećanja nerenalnog klirensa ukupnog ceftriaksona.

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

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftriaksona je nelinearna, a svi osnovni farmakokinetički parametri, osim poluvremena eliminacije su dozno zavisni, ukoliko se gleda na ukupnu koncentraciju leka, pa je njihovo povećanje manje od proporcionalnog u odnosu na povećanje doze. Nelinearnost je posledica saturacije vezivanja za proteine u plazmi i stoga je primećena kod ukupnog ceftriaksona u plazmi, ali ne i kod slobodnog (nevezanog) ceftriaksona.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnosi

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

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Postoje dokazi iz studija 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.

Studije na životinjama nisu pokazale reproduktivnu toksičnost, kao ni genoksičnost. Ispitivanja karcinogenosti ceftriaksona nisu sprovedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Nema.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvori koji sadrže ceftriakson ne smeju da se mešaju sa ili da se dodaju rastvorima koji sadrže druge supstance. Naročito, rastvori koji sadrže kalcijum (npr. Ringerov rastvor, Hartmanov rastvor) ne smeju da se koriste za rekonstituciju ceftriaksona ili za dalje razblaživanje rastvora u bočici za intravensku primenu, jer se mogu stvoriti precipitati. Ceftriakson ne sme da se meša ili da se primenjuje istovremeno sa rastvorima koji sadrže kalcijum (*videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4. i 4.8*). Na osnovu podataka iz literature ceftriakson nije kompatibilan sa amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom, aminoglikozidima i labetalolom.

Rastvori koji sadrže ceftriakson smeju da se mešaju samo sa rastvorima navedenim u delu 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja leka
3 godine.

Rok upotrebe nakon rastvaranja leka
Pogledati u delu *Čuvanje leka nakon rastvaranja*.

Lek ne treba primenjivati posle datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvanje pre otvaranja leka

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

Čuvanje nakon rastvaranja leka

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

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Gotov proizvod se pakuje u **unutrašnje pakovanje** koje je bočica od bezbojnog stakla tip I hidrolitičke otpornosti, zapremine 10 mL. Bočica je zatvorena halogen-butil gumenim čepom i aluminijumskom kapicom sa plastičnim flip-off poklopcem.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 50 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 injekcije i 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 smeđežuti 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 bez kalcijuma: 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 PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Azaran, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1000 mg: 03-1893/99

Broj poslednje obnove dozvole:

Azaran, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1000 mg: 515-01-00451-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Azaran, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1000 mg: 27.10.1999.

Datum poslednje obnove dozvole:

Azaran, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1000 mg: 08.06.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2015.