

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Medaxone / Медаксон, 2 g, прашок за раствор за инјектирање или инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вјала Медаксон 2 g содржи 2 g цефтриаксон во вид на хидриран цефтриаксон динатриум.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија.
Речиси бел или жолтеникав кристален прашок

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Медаксон е индициран за третирање на подолу наведените инфекции кај возрасни и деца, вклучувајќи и навремено родени новороденчиња (од самото раѓање):

- Бактериски менингитис.
- Вонхоспитална пневмонија.
- Интрахоспитална пневмонија.
- Акутен отитис медиа
- Интра-абдоминални инфекции.
- Инфекции на уринарниот тракт, со компликации (вклучувајќи пиелонефритис).
- Инфекции на коските и зглобовите.
- Инфекции на кожата и поткожните ткива, со компликации.
- Гонореа.
- Сифилис.
- Бактериски ендокардитис.

Медаксонот може да се употребува :

- За третман на акутни егзацеребрации на хронична опструктивна пулмонарна болест кај возрасни.
- За третман на дисеминирана Лајмска борелиоза (рана (фаза II) и доцна (фаза III) кај возрасни и деца, вклучувајќи и новороденчиња од 15 дневна возраст.
- За пери-оперативна профилакса на инфекции на местото на хируршкиот зафат.
- За третирање на пациенти со неутропенија, со треска за која постои сомневање дека е резултат на бактериска инфекција.



- За третман на пациенти со бактеремија која се појавува во асоцијација со, или постои сомневање дека е поврзана со било која од горенаведените инфекции.

Медаксонот треба да се дава со други антибактериски агенти секогаш кога можниот опсег на бактеријата предизвикувач не припаѓа во неговиот спектар (видете во делот 4.4).

Треба да се земат во предвид официјалните локални протоколи за соодветна употреба на антибактериските агенци.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата се одредува во зависност од тежината на инфекцијата, подложноста, местото на инфекцијата и од возраста и состојбата со хепато-реналната функција на пациентот.

Дозите кои се наведени во табелите подолу, се генерално препорачани дози за овие индикации. Во особено тешки случаи, треба да се земе во предвид употребата на повисоките дози наведени во дозниот опсег во табелата.

Возрасни и деца над 12 годишна возраст (≥ 50 kg)

Доза Цефтриаксон*	Фреквенција на доза**	Индикации
1-2 g	Еднаш дневно	Вонхоспитална пневмонија
		Акутна егзацербација на хронична опструктивна пулмонарна болест
		Интра-абдоминални инфекции
		Инфекции на уринарниот тракт, со компликации (вклучувајќи и пиелонефритис)
2 g	Еднаш дневно	Интрахоспитална пневмонија
		Инфекции на кожата и меките ткива, со компликации
		Инфекции на коските и зглобовите
2-4 g	Еднаш дневно	Третирање на неутропенични пациенти со треска за која постои сомневање дека е резултат на бактериска инфекција
		Бактериски ендокардитис
		Бактериски менингитис

* При документирана бактеријемија, треба да се земе во предвид употреба на дозата од горната граница на препорачаниот интервал.

** При употреба на дози над 2 g може да се земе во предвид поделба на дозата на два пати дневно (на 12 часа).

Индикации за возрасни и деца над 12 годишна возраст (≥ 50 kg) кои бараат специфично дозирање:

- Акутен отитис медиа

Може да се даде единствена интрамускулна доза цефтриаксон 1-2 g.

Ограничените податоци укажуваат дека во случаи кога пациентите се тешко болни или претходно применетата терапија не дала резултат, Медаксон може да биде ефикасен кога се употребува во доза од 1-2 g на ден, во текот на 3 дена.

- Пред-оперативна профилакса на инфекции на местото на кое треба да се оперира
2 g како единствена пред-оперативна доза.

- Гонореа
500 mg како единствена интрамускулна доза.

- Сифилис
Генерално препорачаната доза е 500 mg – 1 g еднаш дневно до 2 g еднаш дневно за неуросифилис во текот на 10-14 дена. Препораките за дози кај сифилис, вклучително и невросифилис, се засноваат на ограничени податоци. Треба да се земат во предвид националните или локалните упатства.

- Дисеминирана Лајмска борелиоза (рана (фаза 2) и доцна (фаза III))
2 g еднаш дневно во текот на 14-21 дена. Времетраењето на препорачаниот третман може да варира и треба да се земат во предвид националните или локалните упатства.

Педијатриска популација

Новороденчиња, доенчиња и деца на возраст помеѓу 15 дена до 12 години (<50 kg)

За деца со телесна тежина од 50 kg и повеќе, треба да се дава вообичаената доза за возрасни.

Доза Цефтраксон*	Фреквенција на доза**	Индикации
50-80 mg/ kg	Еднаш дневно	Интра-абдоминални инфекции
		Инфекции на уринарниот тракт со компликации (вклучувајќи пиелонефритис)
		Вонхоспитална пневмонија
		Хоспитална пневмонија
50-100 mg/ kg (макс. 4 g)	Еднаш дневно	Инфекции на кожата и мекото ткиво, со компликации
		Инфекции на коските и зглобовите
		Третирање на неутропенични пациенти со треска за која постои сомневање дека е предизвикана од бактериска инфекција
80-100 mg/ kg (макс. 4 g)	Еднаш дневно	Бактериски менингитис
100 mg/ kg (макс. 4 g)	Еднаш дневно	Бактериски ендокардитис

* При документирана бактериемија, треба да се земе во предвид употреба на дозата од горната граница на препорачаниот интервал.

**** При употреба на дози над 2 g може да се земе во предвид поделба на дозата на два пати дневно (на 12 часа).**

Индикации кај новороденчиња, доенчиња и деца на возраст од 15 дена до 12 години (<50 kg) кои бараат специфично дозирање:

- **Акутен отитис медиа**

За почетен третман на акутен отитис медиа може да биде дадена единечна интрамускулна доза Медаксон 50 mg/ kg. Ограничените податоци упатуваат на тоа дека во случаите кога детето е сериозно болно или почетната терапија не дала резултат, Медаксонот може да биде ефикасен кога се дава во вид на интрамускулна доза од 50 mg/ kg во текот на 3 дена.

- **Предоперативна профилакса од инфекции на местото на кое треба да се оперира**
50-80 mg/ kg како единечна пред-оперативна доза.

- **Сифилилис**

Генерално препорачаните дози се 75-100 mg/ kg (макс. 4 g) еднаш дневно, во тек на 10-14 дена. Препораките за дози кај сифилис, вклучително и невросифилис, се засноваат на ограничени податоци. Треба да се земат во предвид националните и локалните упатства.

- **Дисеминирана Лајмска борелиоза (рана (фаза II) и доцна (фаза III))**

50-80 mg/kg еднаш дневно во текот на 14-21 дена. Времетраењето на препорачаниот третман може да варира и треба да се земат во предвид националните и локалните упатства.

Новороденчиња 0-14 дена

Медаксонот е контраиндициран кај предвременно родените новороденчиња до постменструалниот период од 41 недела (период на гестација + хронолошка возраст).

Доза Цефтраксон*	Фреквенција на доза**	Индикации
20-50 mg/ kg	Еднаш дневно	Интра-абдоминални инфекции
		Инфекции на уринарниот тракт, со компликации (вклучувајќи пиелонефритис)
		Вонхоспитална пневмонија
		Хоспитална пневмонија
		Инфекции на кожата и мекото ткиво, со компликации
		Инфекции на коските и зглобовите
50 mg/ kg	Еднаш дневно	Третирање на неутропенични пациенти со треска за која постои сомневање дека е предизвикана од бактериска инфекција
		Бактериски менингитис
		Бактериски ендокардитис

* При документирана бактериемија, треба да се земе во предвид употреба на дозата од горната граница на препорачаниот интервал.
Максималната дневна доза од 50 mg/ kg не треба да се пречекорува.

Индикации кај новороденчиња на возраст од 0-14 дена за кои е потребно специфично дозирање:

- Акутен отитис медиа

За почетен третман на акутен отитис медиа, може да се употреби единечна интрамускулна доза од 50 mg/kg

- Предоперативна профилакса за инфекција на местото на кое треба да се оперира
20-50 mg/kg како единечна предоперативна доза.

- Сифилис

Генерално препорачаната доза е 50 mg/ kg еднаш дневно во текот на 10-14 дена. Препораките за дози кај сифилис, вклучително и невросифилис, се засноваат на ограничени податоци. Треба да се земат во предвид националните и локалните препораки.

Траење на терапијата

Времетраењето на терапијата варира во согласност со текот на болеста. Како и при употребата на антибиотиците генерално, употребата на цефтриаксон треба да продолжи во период од 48-72 часа откако пациентот ќе стане афебрилен или по докажано постигнатата ерадикација на бактеријата.

Повозрасни лица

Нема потреба од прилагодување на дозата кај повозрасните лица, под услов функцијата на црниот дроб и бубрезите да е на задоволително ниво.

Пациенти со хепатално нарушување:

Достапните податоци не укажуваат на потребата за прилагодување на дозата при благо или умерено нарушување на функцијата на црниот дроб доколку реналната функција не е нарушена.

Нема податоци за пациенти со тешко хепатално нарушување (видете во делот 5.2).

Пациенти со ренално нарушување

Кај пациенти со нарушување на реналната функција нема потреба од намалување на дозата на цефтриаксон доколку функцијата на црниот дроб е во ред. Само во случаи на пред терминално нарушување на реналната функција (креатинин клиренс <10 ml во минута) дневната доза треба да биде лимитирана на 2 g дневно.

Кај пациенти подложени на дијализа не е потребно дополнително дозирање по извршената дијализа. Цефтраксонот не се отстранува преку перитонеална- или хемодијализа. Се препорачува внимателно клиничко следење во однос на безбедноста и ефикасноста.

Пациенти со тешко нарушување на бубрезите и црниот дроб

Кај тешка ренална и хепатиална дисфункција, се препорачува внимателен клинички мониторинг на безбедноста и ефикасноста.

Начин на употреба

Медаксонот може да се употребува како интравенска инфузија во тек на најмалку 30 минути (префериран начин) или преку спора интравенска инјекција во траење преку 5 минути или преку длабока интрамускулна инјекција. Интравенската интермитентна инјекција треба да се дава во тек на 5 минути, по можност во поголемите вени. Интравенските дози од 50 mg/kg или повеќе, кај доенчиња и деца до 12 годишна возраст, треба да се даваат преку инфузија. Кај новороденчињата интравенските дози треба да се даваат во траење од 60 минути со цел да се намали потенцијалниот ризик од билирубинска енцефалопатија (видете во деловите 4.3 и 4.4).

Интрамускулните инјекции треба да се инјектираат во најголемиот дел на релативно големите мускули, при што не треба да се инјектира повеќе од 1 g на едно место. Интрамускулната употреба треба да се земе во предвид и кога интравенската употреба не е возможна или е помалку соодветна за пациентот. За дози поголеми од 2 g треба да се користи интравенска администрација.

Доколку како растворувач се употребува лидокаин, растворот никако не треба да се дава интравенски (видете во делот 4.3). Треба да се земе во предвид збирниот извештај за особините на лекот лидокаин.

Цефтриаксонот е контраиндициран кај новороденчиња (≤ 28 дена) доколку им е потребен (или се очекува да им биде потребен) третман со интравенски раствори кои содржат калциум, вклучувајќи континуирана инфузија која содржи калциум, како што е парентералната исхрана поради ризикот од преципитација на цефтриаксон-калциум (видете во делот 4.3).

Растворувачите кои содржат калциум (на пр. Рингеровиот раствор или Хартмановиот раствор), не треба да се употребуваат за понатамошно растворање на цефтриаксон вијалите поради можноста од создавање на перципитат. Преципитација на цефтриаксон-калциумот може да настане исто така кога цефтриаксонот се меша со раствор кој содржи калциум во иста апаратура за употреба. Поради тоа, цефтриаксонот и растворите кои содржат калциум не смеат да се мешаат или да се употребуваат истовремено (видете во деловите 4.3, 4.4 и 6.2).

За предоперативна профилакса на инфекцијата на местото на операција, цефтриаксонот треба да се употреби 30-90 минути пред операцијата.

За инструкции за реконституција на лекот пред неговата употреба, видете под 6.6.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на цефтриаксон или на било кој друг цефалоспорин. Претходни појави на тешки реакции на пречувствителност (на пр. анафилактичка реакција) на било кој тип бета-лактамски антибактериски агенти (пеницилин, монобактами и карбапенеми).

Цефтриаксонот е контраиндициран кај:

- Предвремено родени новороденчиња до постменструална возраст од 41 недела (гестациска возраст + хронолошка возраст)*
- Навремено родени новороденчиња (до 28 дневна возраст):
 - со хипербилирубинемија, жолтица, оние кои се хипоалбуминемични или ацидотични кај кои постои веројатност од нарушување на врзувањето на билирубинот.*
 - доколку им е потребен (или се очекува да им биде потребен) интравенски третман со калциум или инфузии кои содржат калциум, поради ризикот од преципитација на цефтриаксон-калциумови соли (видете во деловите 4.4, 4.8 и 6.2).

*Ин витро студиите покажале дека цефтриаксонот може да го замени билирубинот во неговите точки за врзување за серумскиот албумин што може да доведе до ризик од билирубинска енцефалопатија кај овие пациенти.

Контраиндикациите на лидокаин мора да бидат исклучени пред интрамускулната инјекција на цефтриаксон кога растворот од лидокаин се употребува како растворувач (видете во делот 4.4). Прочитајте го збирниот извештај за особините на лекот лидокаин, особено во делот на контраиндикации.

Цефтриаксон растворот кој содржи лидокаин никогаш не смее да се употребува интравенски.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Хиперсензитивни реакции

Како и кај сите бета-лактамски антибактериски агенти, пријавени се сериозни и повремено фатални хиперсензитивни реакции (видете во делот 4.8). Во случај на тешки хиперсензитивни реакции, третманот со цефтриаксон мора да се прекине веднаш и да се превземат соодветни итни мерки. Пред почетокот на третманот, треба да се утврди дали пациентот има историја на тешки реакции на преосетливост на цефтриаксон, на други цефалоспорици или на кој било друг тип на бета-лактамски агенси. Треба да се внимава ако цефтриаксон се дава на пациенти со историја на не-тешка хиперсензитивност на други бета-лактамски агенси.

Тешки кутани несакани реакции (Steven Johnson-ов синдром или Lyell-ов синдром / токсична епидермална некролиза и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)), кои можат да бидат животнoзагрозувачки или фатални, се пријавени во врска со третманот со цефтриаксон; сепак, зачестеноста на овие настани не е позната (видете во делот 4.8).

Jarisch-Herxheimer-ова реакција (JHR)

Некои пациенти со спирохетни инфекции може да доживеат Jarisch-Herxheimer-ова реакција (JHR) кратко време по започнувањето на третманот со цефтриаксон. JHR обично е самоограничувачка состојба или може да се менаџира со симптоматски третман. Антибиотскиот третман не треба да се прекинува доколку се појави таква реакција.

Интеракции со лекови кои содржат калциум

Забележани се случаи на фатални реакции со калциум-цефтриаксон преципитати во белите дробови и бубрезите кај прематурните и навреме родените новороденчиња помлади од 1 месец. Барем едно од нив добило калциум и цефтриаксон во различно време и преку различна интравенска опрема. Во расположивите научни податоци нема извештаи за потврдени интраваскуларни преципитации кај пациенти, освен кај новороденчињата третирани со цефтриаксон и раствори кои содржат калциум или други лекови кои содржат калциум. In vitro студиите покажале дека новороденчињата се под зголемен ризик од создавање преципитати од цефтриаксон-калциум во споредба со другите популациски групи.

Кај пациентите од било која возраст, цефтриаксонот не смее да се меша со, или да се употребува истовремено со интравенски раствори кои содржат калциум, дури и преку различни опреми за инфузија и на различно место на употреба. Сепак, кај пациентите постари од 28 дена, цефтриаксонот и раствори кои содржат калциум може да се даваат sukcesивно, еден по друг, доколку опремата за инфузија е различна и се употреби на различно место или доколку опремата за инфузија се замени или темелно се измие меѓу инфузиите со физиолошки солени раствор за да се избегне преципитација. Кај пациентите на кои им е потребна тотална парентерална исхрана (ТПИ) преку континуирана инфузија со раствор кој содржи калциум, здравствените работници треба да размислат за употреба на алтернативни антибактериски третмани кои не носат таков ризик од преципитација. Доколку употребата на цефтриаксонот се смета за потребна кај пациентите кои имаат потреба од континуирана парентерална исхрана, ТПИ растворот и цефтриаксонот можат да се даваат симултано но преку различна опрема за инфузија и на различни места на употреба. Алтернативно, инфузијата на ТПИ растворот треба да биде прекината за време на траење на инфузијата со цефтриаксон и опремата за инфузија да биде темелно измиена меѓу давањето на двата раствора (видете во деловите 4.3, 4.8, 5.2 и 6.2)

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Медаксонот кај новороденчињата, доенчињата и децата востановена е за дозите опишани во делот Дозирање и начин на употреба (видете во делот 4.2). Студиите покажале дека цефтриаксонот, како и некои други цефалоспорини, може да го истисне билирубинот од серумскиот албумин.

Медаксонот е контраиндициран кај прематурните и навреме родените новороденчиња поради ризикот од развој на билирубинска енцефалопатија (видете во делот 4.3).

Имунолошки посредувана хемолитичка анемија

Имунолошки посредуваната хемолитичка анемија забележана е кај пациенти кои примале антибактериски агенти од класата на цефалоспорините, вклучувајќи и Медаксон (видете во делот 4.8). Тешки случаи на хемолитичка анемија, вклучувајќи и случаи со смртен исход, забележани се при третманот со Медаксон и во случај на употреба кај возрасни и кај деца.

Доколку пациентот развие анемија додека е на цефтриаксон, треба да се земе во предвид можноста од дијагностицирање на цефалоспорин-предизвикана



анемија и да се прекине третманот со цефтриаксон додека не се одреди етиологијата.

Долгорочен третман

Во текот на продолжен третман, потребно е да се прави комплетна крвна слика во редовни интервали.

Колитис / прекумерен раст на неподложни микроорганизми

Колитис поврзан со антибактериски агенти и псевдо-мембранозен колитис се забележани со речиси сите антибактериски агенси, вклучувајќи и цефтриаксон, кои може да варираат во тежина од благи до опасни по живот. Затоа, важно е да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои имаат дијареја за време или по употребата на цефтриаксон (видете во делот 4.8). Треба да се размисли за прекин на терапијата со цефтриаксон и употреба на специфичен третман за *Clostridium difficile*. Не треба да се даваат лекови кои ја инхибираат перисталтиката.

Суперинфекции со не-осетливи микроорганизми можат да се појават како и со други антибактериски агенси.

Тешка ренална и хепатална инсуфициенција

При тешка ренална и хепатална инсуфициенција, се препорачува внимателен клинички мониторинг на безбедноста и ефикасноста на лекот (видете во делот 4.2).

Енцефалопатија

Пријавена била енцефалопатија при употребата на цефтриаксон (видете во делот 4.8), особено кај постари пациенти со тешко ренално нарушување (видете во делот 4.2) или со нарушувања на централниот нервен систем. Ако постои сомневање за енцефалопатија поврзана со цефтриаксон (на пр. намалено ниво на свесност, изменета ментална состојба, миоклонус, конвулзии), треба да се размисли за прекин на третманот со цефтриаксон.

Пречки кај серолошките тестирања

Можат да се појават пречки со Coomb-ов тест, бидејќи Медаксонот може да доведе до лажно позитивни резултати од тестот. Медаксонот, исто така, може да доведе до лажно позитивни резултати на тестовите за галактоземија (видете во делот 4.8).

Не-ензимски метод за одредување на глукоза во урината може да даде лажно позитивни резултати. Определување на глукоза во урината во текот на терапијата со Медаксон треба да се прави ензимски (видете во делот 4.8).

Присуството на цефтриаксон може лажно да ги намали проценетите вредности на глукоза во крвта добиени со некои од системите за следење на глукозата во крвта. Ве молиме погледнете ги упатствата за употреба за секој систем. Доколку е потребно, треба да се користат алтернативни методи на тестирање.

Секој грам Медаксон содржи 3.6 mmol (83 mg) натриум. Ова треба да се земе во предвид кај пациенти на натриум - контролирана диета.

Антибактериски спектар

Цефтриаксон има ограничен спектар на антибактериска активност и може да не е погоден за употреба како монотерапија за третирање на некои типови на инфекции, освен ако не е веќе потврден патогенот (видете во делот 4.2). Кај полимикробните инфекции, каде што постои сомневање дека патогените содржат микроорганизми резистентни на цефтриаксон, треба да се размисли употреба на дополнителен антибиотик.

Употреба на лидокаин

Во случај раствор од лидокаин да се користи како растворувач, цефтриаксон растворот мора да се употребува само за интрамускулна инјекција. Контраиндикациите на лидокаин, предупредувањата и другите релевантни информации, како што е наведено во Збирниот извештај за особините на лекот лидокаин мора да се разгледаат пред употребата (видете во делот 4.3). Раствор на лидокаин никогаш не треба да се употребува интравенски.

Билијарна литијаза

Кога на сонограмот ќе се забележат сенки, треба да се размисли за можноста за присуство на преципитати на калциум цефтриаксон. Сенките, за кои по грешка се сметало дека се жолчни камења, пронајдени биле на сонограмот на жолчното кесе и биле забележани почесто при употреба на цефтриаксон во дози од 1 g дневно и повисоки. Потребна е особена претпазливост кај педијатриската популација. Таквите преципитати исчезнуваат по прекин на терапија со цефтриаксон. Во ретки случаи преципитатите на калциум цефтриаксон биле поврзани со симптоми. Во симптоматските случаи, се препорачува нехируршки конзервативен менаџмент и лекарот треба да размисли за прекин на терапијата врз основа на специфична проценка на ризикот и користа (видете во делот 4.8).

Билијарна стаза

Случаи на панкреатитис, веројатно како резултат на билијарна опструкција, се пријавени кај пациенти третирани со Медаксон (видете во делот 4.8). Во поголемиот број случаи, ризичните фактори кои доведуваат до билиарна стаза или билиарен талог, како што се претходна основна терапија, тешко заболување или тотална парентерална исхрана, биле присутни кај овие пациенти. Како и да е, можноста да Медаксон се појави како иницијатор или во улога на ко-фактор за создавање на билијарен талог, во ваквите случаи, не може да биде исклучена.

Ренална литијаза

Забележани се случаи на ренална литијаза, која е реверзибилна по прекинувањето на цефтриаксон (видете во делот 4.8). Кај симптоматски случаи, треба да се изврши сонографија. Употреба кај пациенти со историја на ренална литијаза или со хиперкалциурија треба да се разгледа од страна на лекар, врз основа на специфична проценка на ризикот и користа од лекот.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Растворувачите кои содржат калциум, како што се Рингеров раствор или Хартманов раствор, не треба да се користат за реконституција на Медаксон вијалите или за понатамошно разредување на реконституираните вијали за

интравенска употреба поради можноста од формирање талог. Преципитација на цефтриаксон-калциум исто така, може да се случи кога цефтриаксонот се меша со раствори кои содржат калциум во истата опрема за интравенска употреба. Цефтриаксон не смее да се употребува интравенски истовремено со раствори кои содржат калциум, вклучувајќи и континуирани инфузии кои содржат калциум како парентерална исхрана преку Y-сајт. Сепак, кај пациенти кои не се новороденчиња, цефтриаксонот и раствори кои содржат калциум може да се употребуваат секвенцијално еден од друг, ако опремата за инфузија темелно се измие помеѓу двете инфузиите со компатибилна течност. In vitro студиите со помош на адултна и неонатална плазма од крв од папочна врвца, покажале дека новороденчињата се под зголемен ризик од преципитација на цефтриаксон-калциум (видете во деловите 4.2,4.3,4.4,4.8 и 6.2).

Истовремена употреба со орални антикоагуланси може да го зголеми анти-витамин К ефектот и ризикот од крварење. Препорачливо е да Меѓународниот Нормализиран Однос (INR) се следи често и дозата на анти-витамин К лекот соодветно да се приспособува, како за време така и по третманот со цефтриаксон (видете во делот 4.8).

Има конфликтни докази во врска со потенцијалното зголемување на ренална токсичност на аминогликозидите кога се користат со цефалоспорини. Препорачаното следење на нивото на аминогликозиди (и бубрежната функција) во клиничката пракса треба внимателно да се почитува во вакви случаи.

Во една *in-vitro* студија биле забележани антагонистички ефекти при комбинација на хлорамфеникол и цефтриаксон. Клиничкото значење на овој наод не е познато.

Немало извештаи за интеракција меѓу цефтриаксон и оралните лекови кои содржат калциум или интеракција помеѓу интрамускулниот цефтриаксон и лековите кои содржат калциум (интравенски или орални).

Кај пациенти третирани со цефтриаксон, Coombs-ов тест може да резултира во лажно позитивни резултати.

Употребата на цефтриаксонот, како и другите антибиотици, може да резултира во лажно позитивни резултати на тестот за галактосемија.

Исто така, неензимскиот метод на тестот на глукоза во урината може да резултира во лажно позитивни резултати. Тестовите на глукозата во урината во тек на терапијата со цефтриаксон треба да се прават со ензимски метод.

Нема забележано случаи симултаната употреба на моќен диуретик и големи дози на цефтриаксон да доведе до нарушување на реналната функција (на пр. фуросемид).

Истовремената употреба со пробенецид не ја намалува елиминацијата на цефтриаксонот.

4.6. Плодност, бременост и лактација

Бременост

Цефтриаксонот ја минува плаценталната бариера. Има лимитирани информации за употребата на цефтриаксонот кај бремените жени. Студиите со животни не индицираат директни или индиректни штетни дејства врз ембрионот / фетусот, перинаталниот и постнаталниот развој (видете во делот 5.3). Користењето во тек на бременост, особено во првото тромесечие на



бременоста, треба да се дозволи само доколку потенцијалната корист го надминува потенцијалниот ризик.

Доење

Цефтриаксонот се излучува во мајчиното млеко во мали количества, но при употреба на терапевтски дози не се забележани ефекти врз доенчињата. Сепак, не може да се исклучи ризикот од дијареа и фунгална инфекција на мукозната мембрана. Треба да се земе во предвид можноста од сеситизација. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со цефтриаксон, имајќи го во предвид бенефитот од доењето за детето и бенефитот од терапијата за мајката.

Плодност

Студиите на репродуктивноста не покажале доказ за влијанието врз машкиот или женскиот фертилитет.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

За време на третманот со цефтриаксон, можат да се појават несакани дејства (на пример, вртоглавица), што може да влијае врз способноста за возење и ракување со машини (видете во делот 4.8). Пациентите треба да бидат претпазливи при возење или ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Највообичаени несакани дејства поврзани со употребата на цефтриаксонот се еозинофилија, леукопенија, тромбоцитопенија, дијареа, осип и пораст на хепаталните ензими.

Податоците за утврдување на фреквенцијата на несаканите дејства на цефтриаксон изведени се од клиничките испитувања.

Следната конвенција се користи за класификација на фреквенцијата:

Многу чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

Невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

Непознато (не може да се процени според расположивите резултати)



Систем на органи	Чести	Невообичаени	Ретки	Непознато ^a
Инфекции и инфестации		Генитални габични инфекции	Псевдо- мемранозен колитис ^b	Суперинфекција ^b
Нарушување на крвта и лимфениот систем	Еосинофилија Леукопенија Тромбоцитопе- нија	Гранулоцито- пенија Анемија Коагулопатија		Хемолитична анемија ^b Агранулоцитоза
Нарушување на имуниот систем				Анафилактички шок Анафилактичка реакција Анафилоктоидна реакција Хиперсензитивност ^b Jarisch-Herxheimer-ова

				реакција ^b
Нарушување на нервниот систем		Главоболка Вртоглавица	Енцефалопатија	Конвулзии
Нарушувања на увото и ушниот лабиринт				Вертиго
Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања			Бронхоспазам	
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа ^a Течна столица	Гадење Повраќање		Панкреатитис ^a Стоматитис Глоситис
Хепатобилијарно нарушувања	Зголемени хепатални ензими			Талог во жолчната кеса ^a Керниктерус Хепатитис ^b Холестатски хепатитис ^{b,в}
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Осип	Пруритус	Уртикарија	Stevens Johnson-ов синдром ^b Токсична епидермална некролиза ^b Еритема мултиформе Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза Реакција на лекови со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) ^b
Ренални и уринарни нарушувања			Хематурија Гликозурија	Олигурија Ренална преципитација (реверзибилна)
Општи нарушувања и состојби на местото на примена		Флебитис Болка на местото на инјектирање Пирексија	Едем Морници	
Испитувања		Зголемено ниво на креатинин во крвта		Лажно-позитивен Combs-ov тест ^b Лажно-позитивен тест за Галактосемија ^b Лажно позитивен не-ензимски метод за одредување на нивото на шеќерот во крвта ^b

^a Базирано на пост-маркетиншки извештаи. Бидејќи овие реакции се пријавени доброволно од популација со непрецизирана големина, не е возможно со сигурност да се одреди нивната фреквенција, па поради тоа се категоризирани како непознато

^b Видете во делот 4.4

^в Обично реверзибилни по прекин на цефтриаксон

Опис на избрани несакани дејства

Инфекции и инфестации

Забележани се случаи на дијареа по употребата на цефтриаксон кои може да бидат поврзани со *Clostridium difficile*. Треба да се воспостави соодветен менаџмент на течности и електролити (видете во делот 4.4).



Преципитација на соли на цефтриаксон-калциум

Ретки, тешки и во некои случаи, фатални несакани дејства, забележани се кај предвремено и кај навремено родените новороденчиња (на возраст <28 дена) кои биле третирани со интравенски цефтриаксон и калциум. Преципитациите на соли на цефтриаксон-калциумот забележани се во белите дробови и бубрезите при вршената обдукција. Високиот ризик од преципитација кај новороденчињата е резултат на малиот волумен на крв и подолгото полувреме на елиминација на цефтриаксонот во споредба со возрасните (видете во деловите 4.3, 4.4 и 5.2).

Случаите на ренална преципитација, забележани се примарно кај деца третирани или со високи дневни дози (на пр. $\geq 80 \text{ mg/kg/ден}$ или вкупни дози кои надминуваат 10 g) и кај кои постоеле и други ризик фактори (на пр. рестрикција на течности или врзаност за кревет). Овој настан може да биде асимптоматски или симптоматски и може да доведе до опструкција на уретерот и постренална акутна бубрежна инсуфициенција, но обично е реверзибилен по прекинот на цефтриаксон (видете во делот 4.4).

Преципитацијата на солите на цефтриаксон-калциум во жолчното кесе е забележано, првенствено кај пациенти третирани со дози повисоки од препорачаната стандардна доза. Кај децата, проспективни студии покажале променлива појава на преципитати со интравенска апликација - над 30% во некои студии. Инциденцата изгледа дека е пониска при бавна инфузија (20 - 30 минути). Овој ефект е обично асимптоматски, но преципитатите се придружени со клинички симптоми како што се болка, гадење и повраќање во ретки случаи. Во овие случаи се препорачува симптоматски третман. Преципитациите се обично реверзибилни по прекин на третманот со цефтриаксон (видете во делот 4.4).

Пријавување на сомневање на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивањето одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

При предозирање, може да се јават симптоми на гадење, повраќање и дијареја. Концентрациите на цефтриаксон не можат да се намалат со хемодијализа или перитонеална дијализа. Не постои специфичен антидот. Третманот на предозирање треба да биде симптоматски.



5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба, трета генерација на цефалоспорини
АТЦ код: J01DD04

Механизам на дејство:

Цефтриаксонот ја инхибира синтезата на бактерискиот клеточен ѕид по врзувањето за пеницилин-врзувачките протеини (PBPs). Ова резултира во нарушување на биосинтезата на ѕидот на клетката (пептидогликан), што води кон лизирање на бактериската клетка и нејзина смрт.

Резистентност

Бактериската резистентност на цефтриаксон може да се должи на еден или повеќе од следниве механизми:

- хидролиза со бета-лактамази, вклучувајќи и проширен спектар бета-лактамази (ESBLs), карбапенемази и АмП-Ц ензими кои можат да бидат идуцирани или стабилно активирани во одредени аеробни грам-негативни бактериски видови.
- намален афинитет на пеницилин-врзувачките протеини за цефтриаксон.
- непропустливост на надворешната мембрана на грам-негативните организми,
- пумпи за бактериски ефлукс.

Гранични вредности на тестот за подложност

Граничните вредности на минималната инхибиторна концентрација (MIC) востановени од страна на Европскиот комитет за тестирање на антимикробната чувствителност (EUCAST) се како што следува:

Патоген	Тест за разредување (MIC, mg/L)	
	Подложност	Резистентност
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	а.	а.
<i>Streptococci spp.</i> (Групи А, В, С и G)	б.	б.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^B$	> 2
<i>Streptococci</i> од Вириданс групата	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^B$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^B$	$> 0,12$
Неповрзани со одреден вид	$\leq 1^Г$	> 2

а. Подложност изведена од подложноста на цефокситин.

б. Подложност изведена од подложноста на пеницилин.

в. Изолирани случаи со цефтриаксон MIC над граничните вредности на подложност се ретки и, ако постојат такви, треба повторно да се тестираат и доколку бидат потврдени, треба да се испратат во референтна лабораторија.

г. Граничните вредности се однесуваат на дневна интравенска доза од 1 g x 1 и висока доза од најмалку 2 g x 1.

Клиничката ефикасност против специфични патогени

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и временски за избраните видови и пожелни се локални информации за резистентноста, особено кога се третираат сериозни инфекции. По потреба, треба да се побара совет од експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква што користи на цефтриаксон барем во некои типови на инфекции е под знак прашалник.

Вообичаено чувствителни видови

Грам-позитивни аеробни бактерии:

Staphylococcus aureus (метицилин-подложни)[£]

Staphylococci coagulase-negative (метицилин-подложни)[£]

Streptococcus pyogenes (група А)

Streptococcus agalactiae (група Б)

Streptococcus pneumoniae

Streptococci од Вириданс групата

Грам-негативни аеробни бактерии:

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae,

Haemophilus parainfluenzae,

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea,

Neisseria meningitidis,

Proteus mirabilis,

Providencia spp.,

Treponema pallidum

Видови за кои стекнатата резистентност може да биде проблем

Грам-позитивни аеробни бактерии:

*Staphylococcus epidermidis**

*Staphylococcus haemolyticus**

*Staphylococcus hominis**

Грам-негативни аеробни бактерии:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli%

Klebsiella pneumoniae%

Klebsiella oxytoca%

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens



Анаеробни бактерии:

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium perfringens

Инхерентно резистентни микроорганизми

Грам-позитивни аеробни бактерии

Enterococcus spp

Listeria monocytogenes

Грам-негативни аеробни бактерии:

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни бактерии

Clostridium difficile

Други:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp,

Mycoplasma spp.

Legionella spp,

Ureaplasma urealyticum

£ Сите метицилин отпорни стафилококи се резистентни на цефтриаксон.

*Стапки на резистентност > 50% во најмалку еден регион.

%ESBL произведените видови се секогаш резистентни.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Интравенска администрација

Интравенската болус инјекција на цефтриаксон резултира во максимална плазмена концентрација од 120 mg/L по примена доза од 500 mg., односно 200 mg/L по примена доза од 1 g. По интравенска инфузија на цефтриаксон 500 mg, 1 g и 2 gr, цефтриаксон плазматските концентрации се, околу, 80, 150 и 250 mg/l, соодветно.

Интрамускулна администрација

По интрамускулна инјекција, средната вредност на максималните цефтриаксон плазматски концентрации се приближно половина оние кои се забележани по интравенска употреба на еквивалентна доза. Максималната концентрација во плазмата по една интрамускулна доза од 1 g е околу 81 mg/l и се постигнува за 2-3 часа по употребата.

Површината под временската кривата на плазматска концентрација по интрамускулна употреба е еднаква на онаа по интравенска употреба на еквивалентна доза.



Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на цефтриаксон е 7 – 12 l. Концентрации значително над минималните инхибиторни концентрации на повеќето релевантни патогени се детектираат во ткивото вклучувајќи ги белите дробови, срцето, билијарниот тракт / црниот дроб, крајниците, средното уво и носната слузница, коските и во цереброспиналната, плевралната, простатичната и синовијалната течност. 8 - 15% зголемување на максималната плазмена концентрација (C_{max}) се гледа при повторената доза; стабилна состојба се постигнува во повеќето случаи во рок од 48-72 часа во зависност од начинот на употреба.

Пенетрација во одредени ткива

Цефтриаксон продира во менингите. Пенетрацијата е најголема кога менингите се воспалени. Средната вредност на максималните концентрации на цефтриаксон во цереброспиналната течност кај пациентите со бактериски менингитис се пријавени до 25% од плазматските нивоа во однос на 2% од плазматските нивоа кај пациентите со неинфламирани менинги. Максимални концентрации на цефтриаксон во цереброспиналната течност се постигнуваат околу 4-6 часа по интравенска инјекција. Цефтриаксон ја преминува плацентарната бариера и се излучува во мајчиното млеко во мали концентрации (видете во делот 4.6).

Врзувањето за протеините

Цефтриаксон реверзибилно се врзува за албуминот. Врзувањето за плазматските протеини е околу 95% при плазматските концентрации под 100 mg/l. Врзувањето е сатурабилно и врзаниот дел се намалува со зголемувањето на концентрација (до 85% при плазматска концентрација од 300 mg/l).

Биотрансформација

Цефтриаксон не се метаболизира системски; туку се претвора во неактивни метаболити од страна на цревната флора.

Елиминација

Плазма клиренсот на вкупниот цефтриаксон (врзан и неврзан) е 10 - 22 ml / min. Реналниот клиренс е 5 - 12 ml / min. 50 - 60% од цефтриаксон се излучува непроменет во урината, првенствено преку гломеруларна филтрација, додека 40 -50% се излучува непроменет во жолчката. Полуживотот на елиминација на вкупниот цефтриаксон кај возрасните е околу 8 часа.

Пациенти со ренално или хепатално оштетување

Кај пациенти со ренална или хепатална дисфункција, фармакокинетиката на цефтриаксон е само минимално изменета со малку зголемениот полуживот (помалку од два пати), дури и кај пациенти со сериозно нарушена ренална функција.

Релативно скроман пораст на полуживотот кај реналното нарушување се објаснува со компензаторното зголемување на не-реналниот клиренс, како резултат на намалувањето на врзувачки протеин и соодветно зголемување на не-реналниот клиренс на вкупниот цефтриаксон.

Кај пациенти со хепатална инсуфициенција, полуживот на елиминација на цефтриаксон не се зголемува, поради компензаторното зголемување на



реналниот клиренс. Ова, исто така, се должи на зголемување на слободната фракција на плазма на цефтриаксон придонесувајќи кон набљудуваното парадоксално зголемување на вкупниот клиренс на лекот, со зголемување на волуменот на дистрибуција во споредба со оној од вкупниот клиренс.

Повозрасни лица

Кај повозрасните лица на возраст над 75 години, просечниот полуживот на елиминација е обично 2-3 пати поголем од оној кај младите возрасни лица.

Педијатриска популација

Полуживотот на цефтриаксон е продолжен кај новороденчињата. Од раѓање до 14 дневна возраст, нивото на слободен цефтриаксон може да биде дополнително зголемен од фактори како што се намалување на гломеруларна филтрација и променетиот врзувачки протеин. Во текот на детството, полуживотот е понизок отколку кај новороденчиња или возрасните. Клиренсот на плазмата и волуменот на дистрибуцијата на вкупниот цефтриаксон се поголеми кај новороденчињата, доенчињата и децата, отколку кај возрасните.

Линеарност / нелинеарност

Фармакокинетиката на цефтриаксон е не-линеарна и сите основни фармакокинетски параметри, со исклучок на полуживот на елиминација, се зависни од дозата, доколку се базирани на вкупната концентрација на лекот, зголемувајќи се помалку од пропорционално со дозата. Нелинеарноста се должи на заситеноста на врзувањето на плазматските протеини и затоа се следи според вкупната плазмена концентрација на цефтриаксон, но не и според слободниот (неврзан) цефтриаксон.

Фармакокинетски / фармакодинамскиот односи

Како и со другите бета-лактами, фармакокинетскиот-фармакодинамскиот индекс демонстрирајќи најдобра корелација со *in vivo* ефикасноста е процент на интервалот на дозирање во кој неврзаната концентрација останува над минималната инхибиторна концентрација (MIC) на цефтриаксон за индивидуалните целни видови (т.е. % T > MIC).

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Постојат докази од студии со животни дека високите дози на цефтриаксон калциумова сол довеле до формирање на конкременти и талог во жолчното кесе на кучиња и мајмуни, што се покажало како реверзибилно. Студиите на животни не дадоа никакви докази за репродуктивна токсичност и генотоксичност. Студии за карциногеност на цефтриаксон не биле спроведени.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Нема.



6.2. Инкомпатибилности

Врз основа на извештаите, цефтриаксон не е компатибилен со амсакрин, ванкомицин, флуконазол и со аминокликозидите.

Раствори кои содржат цефтриаксон не треба да се мешаат или да се додаваат на други агенти, освен оние наведени во делот 6.6. Особено раствори кои содржат калциум, (на пр Рингеров раствор, Хартманов раствор) не треба да се користи за повторно реконституирање на цефтриаксон вијалите или понатаму да се разреци реконституираната вијала за интравенска употреба затоа што може да се формира талог. Цефтриаксон не смее да се меша или да се дава истовремено со раствори кои содржат калциум вклучувајќи ја и целосната парентерална исхрана (видете во деловите 4.2, 4.3, 4.4 и 4.8).

Доколку е наменет третман со комбинација на друг антибиотик со цефтриаксон, администрацијата не треба да се врши во истиот шприц или во истиот раствор за инфузија.

6.3. Рок на употреба

36 месеци

Подготвениот раствор:

Се препорачува реконституираниот раствор да се користи веднаш.

Хемиска и физичка стабилност при употреба е докажана на 6 часа на 25°C и 24 часа на 2°C – 8°C.

Од микробиолошка гледна точка, производот треба да се употреби веднаш. Ако не се користи веднаш, времето и условите на чување се на одговорност на корисникот и нормално, не би требало да бидат над 24 часа на 2°C до 8°C освен ако реконституцијата е извршена во контролирани и потврдени асептични услови.

6.4. Начин на чување

Прашокот за инектирање: Овој лек не бара посебни температурни услови за чување. Чувајте ја вијалата во надворешното картонско пакување за да се заштити од светлина. За условите за чување на реконституираниот раствор, видете под 6.3.

6.5. Пакување

Медаксон 2 g е достапен во вијала од просирно стакло тип I, со номинален капацитет 20 ml затворена со 20 mm гумен затворувач и алуминиумско капаче.

Медаксон 2 g е достапен во картонско пакување кое содржи 10 вијали.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот

Концентрација за интравенска инјекција: 100 mg/ml.

Концентрација за интравенска инфузија: 50 mg/ml.

Реконституција на раствор за инјектирање:



Реконституцијата треба да се изврши во соодветни услови и со соодветна претпазливост за да се оневозможи микробактериолошка контаминација. Препорачливо е да се користи свежо подготвен раствор. Растворот задржува задоволително ниво на јачина во текот на шест часа на температура која не преоѓа 25°C, а до дваесет и четири часа на температура од 2°C до 8°C. По извршената реконструкција се добива бледо жолт до килибарен раствор.

Интрамускулна инјекција:

За реконституција се користи лигнокаин хидрохлорид 1,06% инјекција; 250 mg. цефтриаксон треба да се реконституира со користење на 1 ml лигнокаин хидрохлорид 1,06% инјекција; 500 mg цефтриаксон треба да се реконституира со користење на 2 ml лигнокаин хидрохлорид 1,06% инјекција; 1 g цефтриаксон треба да се реконституира со користење на 3,5 ml лигнокаин хидрохлорид 1,06% инјекција. 2 g цефтриаксон треба да се реконституира со користење на 7,0 ml лидокаин 1% инјекција. Употребата е преку длабока интрамускуларна инјекција. Доколку дозата надминува 1 g, треба да се подели на еднакви делови и да се вбризга на повеќе од едно место. Растворите кои се добиени со лигнокаин не треба да се користат интравенски.

Интравенска инјекција:

За реконституција се користи вода за инјекции; 250 mg цефтриаксон и 500 mg цефтриаксон треба да се реконституира со растворање во 5 ml вода, а 1 g цефтриаксон треба да се реконституира со растворање во 10 ml вода. Вбризгувањето е преку бавна интравенска инјекција во траење две до четири минути.

Интравенска инфузија:

Реконституцијата на 2 g цефтриаксон треба да се изврши со негово растворање во 40 ml соодветен раствор кој не содржи калциум. Следните раствори за инфузија се соодветни: Глукозна интравенска инфузија 5% или 10%, Натриум хлорид интравенска инфузија, Натриум хлорид и Глукоза интравенска инфузија (Натриум хлорид - 0,45% и Глукоза - 2,5%); инјекција од Декстран 6% во инјекција од Глукоза 5% и изотонична инфузија од хидроксиетил скроб 6% - 10%. Вбризгувањето треба да биде преку интравенска инфузија во траење од најмалку 30 минути.

Раствори кои содржат калциум (како што се Хартмановиот и Рингеровиот раствор) не треба да се употребуваат за реконституција на вијалите или за понатамошно разредување на вијалите за IV употреба бидејќи може да доведат до формирање на преципитати. Преципитатите на цефтриаксон-калциум можат исто така да се појават и кога цефтриаксонот се употребува преку иста опрема за инфузија со раствори кои содржат калциум. Поради тоа цефтриаксонот и растворите кои содржат калциум не смеат да се мешаат или да се употребуваат истовремено (видете во деловите 4.3, 4.4 и 6.2).

Реконституцијата треба да се врши под соодветни асептички мерки на претпазливост. По реконституцијата, растворот треба да се провери визуелно да не содржи страни честичи и доколку ги има, не треба да се употребува. Препорачливо е реконституираниот раствор да се користи веднаш по подготовката. Растворот задржува задоволителна потенцијност во текот на шест



часа на температура која не преоѓа 25°C, а до дваесет и четири часа на температура од 2°C до 8°C. Медаксон вијалите се за еднократна употреба, евентуалните остатоци од суспензијата/растворот, треба да се отстранат.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92
1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-7121/8 од 25.01.2016 година



9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2023 година