

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**(SPC)**  
**AZATYL®**  
**(Ceftriaxone Sodium)**

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ :**

AZATYL®

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ:**

CEFTRIAXONE

(1000 mg, 2000 mg)

- CEFTRIAXONE SODIUM TRISEQUIHYDRATE:  $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3.5 H_2O$

(6R,7R)-7-(z)-2-(amino-4-thiazolyl)-2-[methoxyimino]acetamido-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid in the form of the disodium salt.

- 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:**
- Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
  - Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:**

Λοιμώξεις που προκαλούνται από παθογόνα μικρόβια ευαίσθητα στην Ceftriaxone.

- σηπτικό σύνδρομο
- μηνιγγίτιδα
- Νόσος LYME: τεκμηριωμένες περιπτώσεις σοβαρής προσβολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, της καρδιάς και των αρθρώσεων.
- λοιμώξεις της κοιλιάς (περιτονίτιδα, λοιμώξεις των χοληφόρων οδών και του γαστρεντερικού σωλήνα)
- λοιμώξεις των οστών, των αρθρώσεων, των μαλακών μορίων του δέρματος και των τραυμάτων
- λοιμώξεις σε ασθενείς με μειωμένη αντίδραση από το ανοσοποιητικό (ανοσοκατασταλμένοι) σε συνδυασμό με άλλες ομάδες αντιβιοτικών όπως π.χ. αμινογλυκοσίδες
- λοιμώξεις των νεφρών και των ουροφόρων οδών
- λοιμώξεις των αναπνευστικών οδών, ιδιαίτερα οι πνευμονίες, καθώς και οι ΩΡΛ/κές λοιμώξεις
- λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβανομένης και της γονόρροιας
- προεγχειρητική προφύλαξη, όταν μελέτες στο νοσοκομείο έχουν δείξει ανταχή των νοσοκομειακών στελεχών στις κεφαλοσπορίνες Α' και Β'

γενεάς.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

##### Συνηθισμένη Δοσολογία

**Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών:** η συνηθισμένη δοσολογία είναι 1-2 g AZATYL® χορηγούμενα μια φορά την ημέρα (κάθε 24 ώρες). Σε βαριές περιπτώσεις, ή σε λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς μέτριας ευαισθησίας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 4 g μια φορά την ημέρα.

**Νεογνά, βρέφη και παιδιά μέχρι 12 ετών:** τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα συνιστώνται για χορήγηση μια φορά την ημέρα.

**Νεογνά (μέχρι 14 ημερών):** ημερήσια δοσολογία 20 - 50 mg/kg, να μην υπερβαίνουμε τα 50 mg/kg. Δεν είναι απαραίτητο να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ προώρων και βρεφών με πλήρη χρόνο κύησης.

**Βρέφη και παιδιά (15 ημερών μέχρι 12 ετών):** ημερήσια δόση 20 - 80 mg/kg. Για παιδιά με βάρος 50 ή περισσότερων κιλών θα πρέπει να χρησιμοποιείται το σύννηθες δοσολογικό σχήμα του ενήλικου.

Ενδοφλέβιες δόσεις 50 mg ή μεγαλύτερες ανά kg σωματικού βάρους θα πρέπει να χορηγούνται με έγχυση σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών.

**Ηλικιωμένοι:** οι δοσολογίες που συνιστώνται για τους ενήλικες δε χρειάζονται τροποποίηση για την περίπτωση γηριατρικών ασθενών.

**Διάρκεια θεραπείας:** η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με την εξέλιξη της ασθένειας. Όπως συμβαίνει και με την αντιβίωση γενικά, η χορήγηση AZATYL® θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 48 - 72 ώρες μετά την πτώση του πυρετού στον ασθενή ή μετά από αποδεδειγμένη αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών.

**Συνδυασμένη θεραπεία:** συνεργική ενέργεια μεταξύ AZATYL® και αμινογλυκοσιδών έχει επιδειχθεί με πολλά Gram αρνητικά μικρόβια κάτω από πειραματικές συνθήκες. Αν και δεν είναι πάντοτε δυνατόν να προβλεφθεί η αναιμική συνέργεια τέτοιων συνδυασμών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σοβαρές μικροβιακές λοιμώξεις, όπου απειλείται η ζωή. Εξαιτίας της φυσικής ασυμβατότητας, τα δύο φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται χωριστά στις συνιστώμενες δόσεις.

##### Ιδιαίτερες Δοσολογικές Οδηγίες

**Μηνιγγίτιδα:** Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών και παιδιά με βάρος σώματος  $\geq 50$ kg, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 100mg/kg/24ώρες, άπαξ ημερησίως, αλλά να μην υπερβαίνει το μέγιστο των 4g ημερησίως.

Σε περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε βρέφη και παιδιά, η θεραπεία αρχίζει με δόσεις των 50 έως 100 mg/kg (μέχρι το μέγιστο των 2g) άπαξ ημερησίως.

Βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 εβδομάδων δεν πρέπει να λαμβάνουν πάνω από 50mg/kg.

Από τη στιγμή που θα αναγνωριστούν οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί και η ευαισθησία τους, η δοσολογία μπορεί να μειωθεί αναλόγως.

Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με την πορεία της νόσου.

Συνήθως μια έως δύο εβδομάδες αρκούν.

**Γονόρροια:** για τη θεραπεία της γονόρροιας (στελέχη που παράγουν και στελέχη που δεν παράγουν πενικιλιλινάση), συνιστάται μια απλή ενδομυϊκή δόση 250 mg AZATYL®.

**LYME Borreliosis:** Η δοσολογία είναι 50 mg/kg μέχρι το ανώτερο 2 g σε παιδιά και ενήλικες, χορηγούμενο μια φορά την ημέρα για 14 ημέρες.

**Προεγχειρητική προφύλαξη:** Για την πρόληψη μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε μολυσμένες ή πιθανώς μολυσμένες χειρουργικές επεμβάσεις, η συνιστώμενη αντιμετώπιση - ανάλογα με τον κίνδυνο λοίμωξης - είναι μία μοναδική δόση των 1-2 g AZATYL® χορηγούμενη 30 - 90 λεπτά πριν από την επέμβαση. Σε ορθοκολικές χειρουργικές επεμβάσεις, η ταυτόχρονη (αλλά μεμονωμένη) χορήγηση του AZATYL® με ή χωρίς 5-nitroimidazole, π.χ. ornidazole, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

**Μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία:** σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, δεν είναι ανάγκη να μειωθεί η δοσολογία του AZATYL® εφόσον η ηπατική λειτουργία είναι ομαλή. Μόνο σε περιπτώσεις βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml ανά λεπτό) η δοσολογία του AZATYL® δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g την ημέρα.

Σε ασθενείς με ηπατική βλάβη, δεν είναι ανάγκη να μειωθεί η δοσολογία με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία παραμένει ακέραιη. Σε περιπτώσεις σοβαρής συνυπάρχουσας νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας, οι συγκεντρώσεις της Ceftriaxone στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορίζονται σε τακτά διαστήματα.

Σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιάλυση δε χρειάζονται συμπληρωματική δόση μετά το τέλος της. Όμως οι συγκεντρώσεις στον ορό πρέπει να ελέγχονται για να καθορίζεται εάν είναι απαραίτητες οι ρυθμίσεις της δοσολογίας, επειδή ο βαθμός απέκκρισης σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι μειωμένος.

#### Τρόπος Χρήσης

Τα ανασυσταμένα διαλύματα διατηρούν τη φυσική και χημική τους σταθερότητα για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (ή 24 ώρες σε + 5°C). Κατά γενικό κανόνα όμως, τα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ετοιμασία τους. Το χρώμα τους κυμαίνεται από ανοικτό ως σκούρο κίτρινο, που εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το χρόνο φύλαξης. Αυτό το χαρακτηριστικό της δραστικής ουσίας είναι άνευ σημασίας όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ανοχή του φαρμάκου.

**Ενδομυϊκή ένεση:** για ενδομυϊκή ένεση, 1 g AZATYL® διαλύεται σε 3,5 ml διαλύματος υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 1% και ενίεται βαθιά στο σώμα ενός σχετικά μεγάλου μυός. Συνιστάται να μην ενίεται ποσότητα μεγαλύτερη του 1 g στο ίδιο μέρος.

Το διάλυμα που περιέχει λιδοκαΐνη δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται

ενδοφλέβια.

**Ενδοφλέβια ένεση:** για την ενδοφλέβια ένεση διαλύουμε 1 g AZATYL® σε 10 ml απεσταγμένου ύδατος για ενέσιμα. Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να γίνεται σε διάστημα 2 έως 4 λεπτών.

**Ενδοφλέβια έγχυση:** η έγχυση πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά. Για την ενδοφλέβια έγχυση διαλύουμε 2 g AZATYL® σε 40 ml από ένα από τα ακόλουθα, άνευ ασβεστίου, διαλύματα για έγχυση: χλωριούχο νάτριο 0,9%, διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45% + γλυκόζης 2,5%, γλυκόζη 5%, γλυκόζη 10%, δεξτράνη 6% σε γλυκόζη 5%, εγχύσεις υδροξυαιθυλικού αμύλου 6-10%, στείρου ύδατος για ενέσιμα. Τα διαλύματα του AZATYL® δεν πρέπει να αναμιγνύονται με διαλύματα που περιέχουν άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα ή με άλλους διαλύτες εκτός από αυτούς που προαναφέρθηκαν, δεδομένου ότι είναι δυνατόν να υπάρχει ασυμβατότητα.

#### **4.3. Αντενδείξεις:**

Το AZATYL® αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην κατηγορία των κεφαλοσπορινών. Σε ασθενείς που εμφανίζουν υπερευαισθησία στην πενικιλίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αλλεργικών διασταυρούμενων αντιδράσεων.

Τα νεογνά με υπερχολερυθριναιμία και τα πρόωρα νεογνά δεν πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με κεφτριαξόνη. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κεφτριαξόνη μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από το σύνδεσμο της με τη λευκωματίνη ορού και πιθανόν να εκδηλωθεί χολερυθρινική εγκεφαλοπάθεια.

Το AZATYL® δεν πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με ασβέστιο σε νεογνά, εξαιτίας του κινδύνου δημιουργίας ιζήματος του άλατος κεφτριαξόνη-ασβεστίου (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, δε μπορεί να εξαιρεθεί το αναφυλακτικό σοκ ακόμη και αν έχει ληφθεί ένα καλό ιστορικό του ασθενούς. Το αναφυλακτικό σοκ απαιτεί τη λήψη άμεσων μέτρων.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της Ceftriaxone. Επομένως, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη αυτή η διάγνωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

Όπως και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, μπορεί να συμβούν αναμολύνσεις με ανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

Έχουν παρατηρηθεί σε υπερηχογραφήματα της χοληδόχου κύστης σκιές που έχουν ερμηνευθεί εσφαλμένα ως χολόλιθοι, συνήθως μετά τη χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων των συνιστώμενων. Αυτές οι σκιές όμως είναι ιζήματα αλάτων ασβεστίου της Ceftriaxone που εξαφανίζονται μετά το τέλος ή τη διακοπή της θεραπείας με AZATYL®. Σπάνια έχουν συσχετισθεί αυτά τα ευρήματα με συμπτώματα. Εάν σε κάποια περιστατικά εμφανιστούν συμπτώματα, συνιστάται συντηρητική μη-χειρουργική αντιμετώπιση. Η διακοπή της θεραπείας με AZATYL® στις περιπτώσεις

αυτές αφήνεται στην κρίση του κλινικού ιατρού.

Η Ceftriaxone δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα με διαλύματα ή με προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο, ακόμη και μέσω διαφορετικών γραμμών έγχυσης.

Τα διαλύματα ή τα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο δεν πρέπει να χορηγούνται εντός 48 ωρών από την τελευταία χορήγηση της Ceftriaxone.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρων αντιδράσεων με ιζήματα ασβεστίου-κεφτριαξόνης στον πνεύμονα και τους νεφρούς σε νεογνά και πρόωρα βρέφη. Σε ορισμένα περιστατικά διέφεραν οι γραμμές έγχυσης και οι χρόνοι χορήγησης της Ceftriaxone και των διαλυμάτων που περιέχουν ασβέστιο (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 & 4.8).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του AZATYL® στα νεογνά, βρέφη και παιδιά έχει τεκμηριωθεί για τις δοσολογίες που περιγράφονται στο λήμμα «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης». Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η Ceftriaxone, όπως και μερικές άλλες κεφαλοσπορίνες, μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από τη λευκωματίνη του ορού. Το AZATYL® δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα νεογνά, ιδιαίτερα τα πρόωρα, που έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν χολερυθρινική εγκεφαλοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, ο υπολογισμός των έμμορφων στοιχείων του αίματος πρέπει να γίνεται συστηματικά

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

Δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι τώρα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων AZATYL® και πολύ ισχυρών διουρητικών (π.χ. φουροσεμίδα). Δεν υπάρχει απόδειξη ότι το AZATYL® αυξάνει τη νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών. Δεν έχει παρατηρηθεί ενέργεια παρόμοια με εκείνη της δισουλφιράμης, με την κατανάλωση οινόπνευματος αμέσως μετά τη χορήγηση του AZATYL®. Το AZATYL® δεν περιέχει N-μεθυλο-θειοτετραζόλη που σχετίζεται με πιθανή δυσανεξία με την αιθυλική αλκοόλη και τα αιμορραγικά προβλήματα ορισμένων άλλων κεφαλοσπορινών. Η προβενεκίδα δεν επηρεάζει την αποβολή του AZATYL®.

Σε μια μελέτη *in vitro* παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές δράσεις με το συνδυασμό χλωραμφενικόλης και Ceftriaxone.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται AZATYL®, η δοκιμασία Coombs μπορεί σπάνια να γίνει ψευδο-θετική. Το AZATYL®, όπως και άλλα αντιβιοτικά, μπορεί να δώσει ψευδο-θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες για γαλακτοζαιμία.

Ομοίως, μη ενζυματικές μέθοδοι προσδιορισμού της γλυκόζης στα ούρα μπορεί να δώσουν ψευδο-θετικά αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό, ο προσδιορισμός της γλυκόζης στα ούρα κατά τη διάρκεια θεραπείας με AZATYL® θα πρέπει να γίνεται ενζυματικά.

Το AZATYL® δεν πρέπει να προστίθεται σε διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο, όπως τα διαλύματα Hartmann και Ringer (βλ. 4.3, 4.4, 4.8).

Βασίζομενοι σε βιβλιογραφικές αναφορές, η κεφτριαξόνη είναι ασύμβατη με αμσακρίνη, βανκομυκίνη, φλουκοναζόλη και με τις αμινογλυκοσίδες.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία:

##### **Χρήση κατά την κύηση:**

Η ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει τεκμηριωθεί. Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε μύες και επίμυες, σε δόσεις μέχρι και 20 φορές μεγαλύτερες της δόσης των 2 g την ημέρα που χορηγείται στον άνθρωπο (586 mg/kg/ημέρα σε επίμυες). Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης ή ανεπιθύμητων ενεργειών όσον αφορά στη γονιμότητα και των δύο φύλων, τη γέννηση ή την περι- και μεταγεννητική ανάπτυξη. Στους πιθήκους δεν έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση σε δόσεις περίπου 3 φορές μεγαλύτερες από αυτές που χορηγούνται στον άνθρωπο (84 mg/kg/μέρα σε πιθήκους).

Ανήκει σχετικά με την κύηση, στην κατηγορία B1 σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας.

##### **Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:**

Συνιστάται να δίδεται προσοχή στις μητέρες που θηλάζουν, καθώς το AZATYL® απεκκρίνεται, σε μικρές συγκεντρώσεις, στο μητρικό γάλα.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Τα υπάρχοντα στοιχεία δε δείχνουν ότι υπάρχει κάποια ανεπιθύμητη επίδραση στην ικανότητα του ατόμου να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Κατά τη χρησιμοποίηση του AZATYL® παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, που ήταν αναστρέψιμες είτε αυτόματα είτε μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.

##### **Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συστήματα:**

Γαστρεντερικές διαταραχές (περίπου 2% των περιστατικών: πολτώδεις κενώσεις ή διάρροια, ναυτία, έμετοι, στοματίτιδα και γλωσσίτιδα).

Αιματολογικές αλλοιώσεις (περίπου 2%): ηωσινοφιλία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας (< 500/mm<sup>3</sup>) οι περισσότερες εκ των οποίων παρουσιάστηκαν μετά από 10 μέρες θεραπεία με χορήγηση συνολικών δόσεων 20 g ή μεγαλύτερων).

Δερματικές αντιδράσεις (περίπου 1%): εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνησμός, κνίδωση, οίδημα. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson ή σύνδρομο Lyell/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: κεφαλαλγία και ίλιγγος, αυξημένη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων, συμπτωματική καθίζηση αλάτων

ασβεστίου της Ceftriaxone στη χοληδόχο κύστη, ολιγουρία, αύξηση της κρεατινίνης του ορού, μυκητίαση της γεννητικής οδού, πυρετός, ρίγη και αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα και διαταραχές της πήξης, έχουν αναφερθεί σαν πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί καθίζηση του φαρμάκου στα νεφρικά σωληνάρια κυρίως σε παιδιά άνω των τριών ετών στα οποία είχαν χορηγηθεί είτε υψηλές ημερήσιες δόσεις (π.χ. >80mg/kg/ημέρα) ή συνολικές δόσεις που υπερέβαιναν τα 10g και παρουσίαζαν άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. περιορισμοί υγρών, περιορισμό στο κρεβάτι κ.λ.π.) Το γεγονός αυτό μπορεί να είναι συμπτωματικό ή ασυμπτωματικό, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή του AZATYL®.**

Η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα με διαλύματα ή με προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο, ακόμη και μέσω διαφορετικών γραμμών έγχυσης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρων αντιδράσεων με ιζήματα ασβεστίου-κεφτριαξόνης στον πνεύμονα και τους νεφρούς σε νεογνά και πρόωρα βρέφη. Σε ορισμένα περιστατικά διέφεραν οι γραμμές έγχυσης και οι χρόνοι χορήγησης της κεφτριαξόνης και των διαλυμάτων που περιέχουν ασβέστιο (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.5 & 4.8)

Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες: σε σπάνια περιστατικά, παρουσιάσθηκαν φλεβικές αντιδράσεις μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου. Αυτές μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με αργή (2-4 λεπτά) ένεση της ουσίας. Η ενδομυϊκή ένεση χωρίς διάλυμα λιδοκαΐνης είναι επώδυνη.

#### 4.9 Υπερδοσολογία:

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, η συγκέντρωση του φαρμάκου δε θα μειωθεί με αιμοδιάλυση ή με περιτοναϊκή διάλυση. Δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο. Η αντιμετώπιση της υπέρβασης της δοσολογίας πρέπει να είναι συμπτωματική.

**Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210-7793777**

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

**Μικροβιολογία:** το AZATYL® είναι ένα μακράς δράσης, ευρέως φάσματος αντιβιοτικό της τάξης των κεφαλοσπορινών γ' γενεάς, για παρεντερική χρήση. Η βακτηριοκτόνος ενέργεια της Ceftriaxone προκύπτει από την αναστολή της σύνθεσης του τοιχώματος των κυττάρων. Η Ceftriaxone ενεργεί *in vitro* εναντίον ενός ευρέως φάσματος κατά Gram-αρνητικών και Gram-θετικών μικροοργανισμών. Η Ceftriaxone είναι πολύ σταθερή στις περισσότερες β-λακταμάσες, πενικιλινάσες και κεφαλοσπορινάσες των θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων. Η Ceftriaxone είναι συνήθως ενεργή εναντίον των παρακάτω μικροβίων *in vitro* και σε κλινικές

λοιμώξεις (βλέπε «Θεραπευτικές ενδείξεις»).

Gram-θετικά αερόβια:

*Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)

*Staphylococci coagulase-negative*

*Streptococcus pyogenes*, (β-αιμολυτικός, ομάδα A)

*Streptococcus agalactiae*, (β-αιμολυτικός, ομάδα B)

*Streptococci* β-αιμολυτικοί (που δεν ανήκουν στις ομάδες A ή B)

*Streptococcus viridans*

*Streptococcus pneumoniae*

Σημείωση:

Όλα τα είδη σταφυλοκόκκων που εμφανίζουν αντοχή στη μεθικιλίνη είναι ανθεκτικά και στις κεφαλοσπορίνες συμπεριλαμβανομένης της Ceftriaxone. Γενικά, τα *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* και *Listeria monocytogenes* είναι ανθεκτικά.

Gram-αρνητικά αερόβια:

*Acinetobacter twoffi*

*Acinetobacter anitratus* (κυρίως *A. baumannii*)\*

*Aeromonas hydrophila*

*Alcaligenes faecalis*

*Alcaligenes odorans*

*Alcaligenes* (παρόμοια) βακτήρια

*Borrelia burgdorferi*

*Campytophaga spp.*

*Citrobacter diversus* (συμπεριλαμβανομένου του *C. amalonaticus*)

*Citrobacter freundii*\*

*Escherichia coli*

*Enterobacter cloacae*\*

*Enterobacter aerogenes*\*

*Enterobacter spp.* (άλλα)\*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Hafnia alvei*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*\*

*Moraxella catarrhalis* (πρώην *Branhamella catarrhalis*)

*Moraxella osloensis*

*Moraxella spp.* (άλλα)

*Morganella morganii*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella multocida*

*Plesiomonas shigelloides*

*Proteus mirabilis*

*Proteus penneri*\*

*Proteus vulgaris*



*Pseudomonas cepacia*  
*Pseudomonas fluorescens*\*  
*Pseudomonas spp.*(άλλα)\*  
*Providencia rettgeri*  
*Providencia spp.*(άλλα)  
*Salmonella typhi*  
*Salmonella spp.*(μη τυφοειδής)  
*Serratia marcescens*  
*Serratia spp.*(άλλα)  
*Shigella spp.*  
*Vibrio spp.*  
*Yersinia enterocolitica*  
*Yersinia spp.*(άλλα)

\* Μερικά απομονωθέντα στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά στην Ceftriaxone, που οφείλεται κυρίως στην παραγωγή β-λακταμάσης που είναι χρωμοσωματικώς κωδικοποιημένη.

\*\* Μερικά απομονωθέντα στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά λόγω της παραγωγής ευρέως φάσματος β-λακταμάσης που μεταβιβάζεται μέσω πλασμιδίου. Το 30% των απομονωθέντων στελεχών *Klebsiella pneumoniae* στον ελληνικό χώρο είναι ανθεκτικά στην Ceftriaxone.

#### Σημείωση:

Πολλά στελέχη από τους παραπάνω μικροοργανισμούς που εμφανίζουν πολλαπλή αντοχή με άλλα αντιβιοτικά π.χ. άμινο- και ουρέιδο-πενικιλίνες, παλαιότερες κεφαλοσπορίνες και αμινογλυκοσίδες, είναι ευαίσθητα στην Ceftriaxone. Το *Treponema pallidum* είναι ευαίσθητο *in vitro* και στα πειραματόζωα. Οι κλινικές έρευνες έχουν αποδείξει ότι η πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη έχει καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με AZATYL®. Εκτός από λίγες εξαιρέσεις, απομονωθέντα στελέχη κλινικού *P. aeruginosa* είναι ανθεκτικά στην Ceftriaxone.

#### Αναερόβια μικρόβια:

*Bacteroides spp* (ευαίσθητων στη χολή)\*  
*Clostridium spp.* (εκτός της ομάδας *C. perfringens*)  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Fusobacterium spp.*  
*Gaffkia anaerobica* (πρώην *Peptococcus*)  
*Peptostreptococcus spp.*

\* Μερικά απομονωθέντα στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά στην Ceftriaxone λόγω της παραγωγής β-λακταμάσης

#### Σημείωση:

Με εξαίρεση στελέχη πεπτοκόκκων και πεπτοστρεπτοκόκκων, οι ευαισθησίες των υπολοίπων αναερόβιων μικροβίων απαιτούν επιβεβαίωση με προσδιορισμό των MIC. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην παραγωγή β-λακταμασών από ποικίλα στελέχη αναερόβιων μικροοργανισμών που

εξουδετερώνουν την Ceftriaxone. Επομένως, δε μπορεί να χορηγείται εμπειρικά σε αντικατάσταση «κλασικών» ουσιών όπως η κλινδαμυκίνη και οι νιτροϊμιδαζόλες.

Το *Clostridium difficile* είναι ανθεκτικό.

Η ευαισθησία στην Ceftriaxone μπορεί να προσδιορισθεί με τη δοκιμασία διάχυσης σε δίσκο ή τη δοκιμασία διάλυσης σε άγαρ ή ζωμό με τη χρησιμοποίηση τυποποιημένων τεχνικών για δοκιμασία ευαισθησίας όπως είναι αυτές που συνιστώνται από την Εθνική Επιτροπή για την Τυποποίηση του Κλινικού Εργαστηρίου (ΕΕΤΚΕ).

Η ΕΕΤΚΕ εξέδωσε τις παρακάτω επεξηγηματικές παρατηρήσεις για την Ceftriaxone:

	Ευαίσθητο	Μερικώς ευαίσθητο	Ανθεκτικό
Ευαισθησία με τη δοκιμασία αραίωσης, ανασταλτικές πυκνότητες σε mg/l	≤ 8	16 - 32	≥ 64
Ευαισθησία με τη δοκιμασία διάχυσης (δίσκοι με 30 μg Ceftriaxone), διάμετρος ζώνης αναστολής σε mm	≥ 21	20 - 14	≤ 13

Οι μικροοργανισμοί πρέπει να ελέγχονται με δίσκους Ceftriaxone εφόσον έχει αποδειχθεί, με δοκιμασίες *in vitro*, ότι είναι ενεργοί απέναντι σε ορισμένα ανθεκτικά στελέχη προς τους δίσκους με κεφαλοσπορίνη.

Όπου οι προδιαγραφές της ΕΕΤΚΕ δεν έχουν καθημερινή εφαρμογή, μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλες, σωστά τυποποιημένες ερμηνευτικές οδηγίες ευαισθησίας όπως είναι αυτές που έχουν εκδοθεί από την DIN, ICS και άλλες.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Η φαρμακοκινητική της Ceftriaxone είναι μη-γραμμική και όλες οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι, εκτός από το χρόνο ημιζωής, είναι δόσοεξαρτώμενες εάν βασίζονται σε ολικές συγκεντρώσεις φαρμάκου.

### Απορρόφηση

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από μια μοναδική ενδομυϊκή δόση 1 g είναι περίπου 81 mg/l και επιτυγχάνεται μέσα σε 2-3 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Οι περιοχές των καμπυλών που εκφράζουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο, μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, είναι ισοδύναμες με αυτές μετά από μια ανάλογη ενδοφλέβια δόση. Τούτο σημαίνει ότι η βιοδιαθεσιμότητα της Ceftriaxone μετά από ενδομυϊκή χορήγηση είναι 100%.

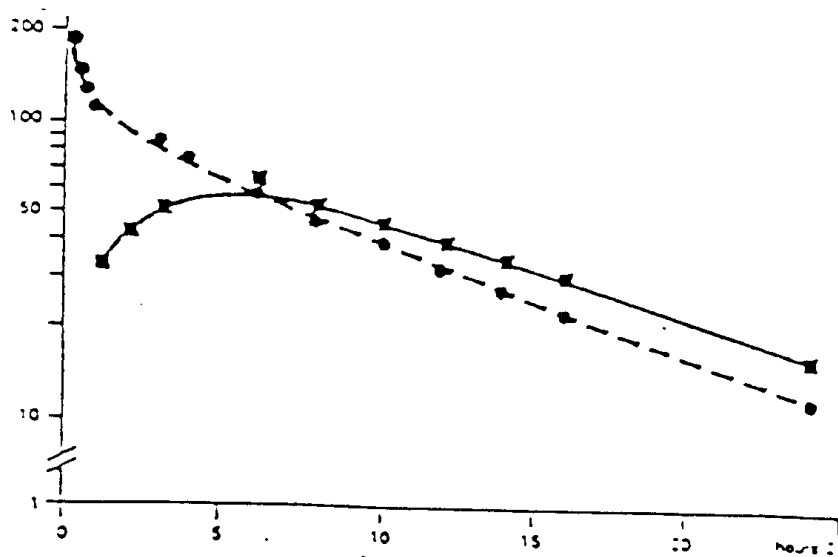
### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της Ceftriaxone είναι 7-12 lt.

Έχει αποδειχθεί ότι η Ceftriaxone διεισδύει εξαιρετικά στους ιστούς και τα υγρά του σώματος μετά από μια δόση 1-2 g. Συγκεντρώσεις κατά πολύ ανώτερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες των περισσότερων παθογόνων μικροβίων που είναι υπεύθυνα λοιμώξεων, έχουν ανιχνευθεί για περισσότερες από 24 ώρες σε πάνω από 60 ιστούς ή υγρά του σώματος συμπεριλαμβανομένων του πνεύμονος, της καρδιάς, των χοληφόρων οδών/του ήπατος, των αμυγδαλών, του μέσου ωτός και της ρινικής βλεννογόνου, των οστών και των υγρών, εγκεφαλονωτιαίο, πλευρικό, προστατικό και αρθρικό.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η Ceftriaxone εισδύει γρήγορα στο μεσοκυττάριο υγρό, όπου διατηρούνται για 24 ώρες βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις ενάντια των ευαίσθητων μικροοργανισμών (βλέπε γραφική παράσταση).

Συγκέντρωση μετά από 1 g Ceftriaxone (mg/l)



— ορός

---- μεσοκυττάριο υγρό (πρότυπο δερματικής φυσαλίδας)

### Δέσμευση με πρωτεΐνες

Η Ceftriaxone δεσμεύεται αντιστρεπτά με τη λευκοματίνη, ενώ η δέσμευση ελαττώνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης π.χ. από 95% δέσμευση για συγκεντρώσεις πλάσματος < 100 mg/l σε 85% δέσμευση για 300 mg/l.

Εξαιτίας της χαμηλότερης συγκέντρωσης σε λευκωματίνη, η αναλογία ελεύθερης Ceftriaxone στο μεσοκυττάριο υγρό είναι αντίστοιχα υψηλότερη από ότι στο πλάσμα του αίματος.

#### Μεταβολισμός

Η Ceftriaxone δε μεταβολίζεται συστηματικά. Μόνο η εντερική χλωρίδα τη μετατρέπει σε ανενεργούς μεταβολίτες.

#### Διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Η Ceftriaxone διεισδύει στις μήνιγγες που φλεγμαίνουν των νεογνών, των βρεφών και των παιδιών: Οι συγκεντρώσεις της Ceftriaxone είναι > 1,4 mg/l στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, 24 ώρες μετά από ενδοφλέβια ένεση της Ceftriaxone σε δόσεις 50-100 mg/kg (νεογνά και βρέφη αντίστοιχα). Η μέγιστη συγκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό επιτυγχάνεται περίπου 4 ώρες μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση και δίνει μία μέση τιμή 18 mg/l. Ο μέσος όρος έκτασης της διάχυσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι 17% της συγκέντρωσης του πλάσματος και 4% σε ασθενείς με άσηπτη μηνιγγίτιδα. Σε ενήλικους ασθενείς με μηνιγγίτιδα, η χορήγηση 50 mg/kg οδηγεί, εντός 2-24 ωρών, σε συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά πολλές φορές μεγαλύτερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις που απαιτούνται για τα πιο κοινά μικρόβια υπεύθυνα για μηνιγγίτιδα.

Η Ceftriaxone διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και απεκκρίνεται, σε χαμηλές συγκεντρώσεις, στο μητρικό γάλα.

#### Απέκκριση

Η ολική πλασματική κάθαρση είναι 10-22 ml/min. Η νεφρική κάθαρση είναι 5-12 ml/min. Το 50-60% της Ceftriaxone απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα, ενώ 40-50% απεκκρίνεται αναλλοίωτο στη χολή.

Ο χρόνος ημιαποβολής στους ενήλικες είναι περίπου 8 ώρες.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Στα νεογνά, περίπου το 70% της δόσης ανιχνεύεται στα ούρα.

Στα βρέφη κάτω των 8 ημερών και στους ηλικιωμένους άνω των 75 ετών ο μέσος χρόνος ημιαποβολής είναι περίπου 2 με 3 φορές μεγαλύτερος απ' ότι στην ομάδα των ενηλίκων.

Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η φαρμακοκινητική της Ceftriaxone ελάχιστα διαφοροποιείται και ο χρόνος ημιαποβολής ελάχιστα αυξάνεται. Εάν υπάρχει μόνο διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η απέκκριση της Ceftriaxone δια των χοληφόρων οδών είναι αυξημένη. Σε περίπτωση μόνο ηπατικής διαταραχής, η νεφρική απέκκριση είναι αυξημένη.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Επανεπιλημμένες χορηγήσεις δόσεων σε πειραματόζωα ανέδειξαν τις γνωστές και αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες των παρεντερικώς χορηγούμενων κεφαλοσπορινών 3<sup>ης</sup> γενεάς σε υψηλές δόσεις (π.χ.

αλλοίωση των εργαστηριακών παραμέτρων, εντερικές διαταραχές και σε ένα βαθμό, νεφροτοξικότητα). Μία ιδιαίτερη ανεπιθύμητη ενέργεια της Ceftriaxone είναι ο σχηματισμός χολόλιθων στη χοληδόχο κύστη των κυνών και, σε μικρότερο βαθμό, επίσης στους πιθήκους. Η Ceftriaxone δεν είχε καμία επίδραση στις αναπαραγωγικές παραμέτρους και αποδείχθηκε ότι δεν έχει ούτε μεταλλαξιογόνο ούτε αντιγονική δραστηριότητα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

### 6.1 **Κατάλογος των εκδόχων:**

1000 mg/Vial (I.M.) : το φιαλίδιο που περιέχει Ceftriaxone Sodium δεν έχει κανένα έκδοχο. Η αμπούλα του διαλύτη περιέχει Lidocaine HCl 1%.

1000 mg/Vial (I.V.) : το φιαλίδιο που περιέχει Ceftriaxone Sodium δεν έχει κανένα έκδοχο. (Η αμπούλα του διαλύτη περιέχει Water for Injection).

2000 mg/Vial (I.V. INF) : το φιαλίδιο που περιέχει Ceftriaxone Sodium δεν έχει κανένα έκδοχο.

### 6.2 **Ασυμβατότητες:**

Το AZATYL® δε θα πρέπει να προστίθεται σε διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο όπως τα διαλύματα Hartmann και Ringer.

Βασιζόμενοι σε βιβλιογραφικές αναφορές, η Ceftriaxone είναι ασύμβατη με αμσακρίνη, βανκομυκίνη και φλουκοναζόλη και με τις αμινογλυκοσίδες.

### 6.3 **Διάρκεια ζωής:**

#### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.M.)

Φιαλίδια: 24 μήνες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)

Φύσιγγα: 60 μήνες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)

Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου προϊόντος είναι 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) και 24 ώρες σε 5°C.

#### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.V.)

Φιαλίδια: 24 μήνες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)

[Φύσιγγα: 60 μήνες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)]

Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου προϊόντος είναι 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) και 24 ώρες σε 5°C.

#### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 2000mg/vial (I.V.INF)

Η διάρκεια ζωής του προϊόντος είναι 24 μήνες.

Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου προϊόντος είναι 6 ώρες σε

θερμοκρασία δωματίου (<25°C) και 24 ώρες σε 5°C.

#### 6.4 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:**

##### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.M.)

Φιαλίδια: Προστασία από το άμεσο ηλιακό φως, θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)

Φύσιγγα: Θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)

##### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.V.)

Φιαλίδια: Προστασία από το άμεσο ηλιακό φως, θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)

[Φύσιγγα: Θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C) ]

##### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 2000mg/vial (I.V.INF.)

Προστασία από το άμεσο ηλιακό φως, θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C)

#### 6.5 **Φύση και συστατικά του περιέκτη:**

##### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.M.)

Κουτί που περιέχει ένα (1) άχρωμο, διαφανές φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και επίπωμα ασφαλείας από αλουμίνιο, και μια (1) φύσιγγα μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης. Το φιαλίδιο περιέχει 1193 mg στερεάς δραστικής ουσίας που αντιστοιχούν σε 1000 mg ceftriaxone free base και η φύσιγγα περιέχει 3.5 ml διαλύτη Lidocaine HCl (1%). (BT X 1 VIAL + 1 AMP X 3.5 ml SOLV).

##### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.V.)

- Κουτί που περιέχει ένα (1) άχρωμο, διαφανές φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και επίπωμα ασφαλείας από αλουμίνιο μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης. Το φιαλίδιο περιέχει 1193 mg στερεάς δραστικής ουσίας που αντιστοιχούν σε 1000 mg ceftriaxone free base (BT x 1 Vial).
- Κουτί που περιέχει ένα (1) άχρωμο, διαφανές φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και επίπωμα ασφαλείας από αλουμίνιο και μια (1) φύσιγγα μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης. Το φιαλίδιο περιέχει 1193 mg στερεάς δραστικής ουσίας που αντιστοιχούν σε 1000 mg ceftriaxone free base και η φύσιγγα περιέχει 10 ml διαλύτη water for injection. (BT X 1 VIAL + 1 AMP X 10 ml SOLV).

##### Azatyl®, Dr.Pd.Inj. 2000mg/vial (I.V.INF.)

Κουτί που περιέχει ένα (1) άχρωμο, διαφανές φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και επίπωμα ασφαλείας από αλουμίνιο μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης και ένα σάκο ανάρτησης. Το φιαλίδιο περιέχει 2386 mg στερεάς δραστικής ουσίας που αντιστοιχούν σε 2000 mg ceftriaxone free base. (BT X 1 VIAL + Σάκος ανάρτησης).

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:**

Βλέπε παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης». Η σκόνη Ceftriaxone πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση.

**6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:**

**Δικαιούχος:**

REMEDIINA ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων, Γούναρη 23, 134 51 Καματερό.

**Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα:**

REMEDIINA ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων, Γούναρη 23, 134 51 Καματερό.

**7. Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας:**

Azatyl<sup>®</sup>, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.M.)

21303/2-4-2008

Azatyl<sup>®</sup>, Dr.Pd.Inj. 1000mg/vial (I.V.)

67663/08/28-1-2009

Azatyl<sup>®</sup>, Dr.Pd.Inj. 2000mg/vial (I.V.INF.)

49154/7-11-2008

**8. Ημερομηνία της Πρώτης Άδειας / Ανανέωση της Άδειας Κυκλοφορίας:**

29-12-1992 / 2-4-2008

**9. Ημερομηνία της (Μερικής) Αναθεώρησης του Κειμένου:**

Μάρτιος 2010