

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- CLAFORAN® 0,5 g/VIAL (IV+IM), Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
- CLAFORAN® 1 g/VIAL (IV), Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Claforan 0,5 g/VIAL (IV+IM), Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο περιέχει 0,524 g στείρας σκόνης νατριούχου κεφοταξίμης που αντιστοιχεί σε 0,500 g κεφοταξίμης.
- Claforan 1 g/VIAL (IV), Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο περιέχει 1,048 g στείρας σκόνης νατριούχου κεφοταξίμης που αντιστοιχεί σε 1,000 g κεφοταξίμης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοιμώξεις, η σοβαρότητα των οποίων απαιτεί εισαγωγή στο νοσοκομείο ή ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις από ευαίσθητα μικρόβια:

- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού από Gram θετικού κόκκου, *Haemophilus influenzae* και Gram αρνητικά βακτηρίδια.
- Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συμπεριλαμβανόμενης της γονόρροιας.
- Λοιμώξεις μαλακών μορίων, οστών, κεντρικού νευρικού συστήματος και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις από Gram θετικά και αρνητικά μικρόβια.
- Προεγχειρητική προφύλαξη, όταν μελέτες στο νοσοκομείο έχουν δείξει αντοχή των νοσοκομειακών στελεχών στις κεφαλοσπορίνες Α' και Β' γενεάς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Claforan είναι ενέσιμο αντιβιοτικό το οποίο χορηγείται ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως (με αργή ένεση ή στάγδην έγχυση). Συνιστάται σε λοιμώξεις προκαλούμενες από αιτιοπαθογόνους μικροοργανισμούς που είναι συνήθως ευαίσθητοι ή όπου έχει επιβεβαιωθεί η ευαισθησία με αντιβιογράμμα, ως ακολούθως:

1. Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

| Είδος λοίμωξης | Δόση ανά 24ωρο | Τρόπος χορήγησης |
|--|----------------|-------------------------------------|
| Μη επιπεπλεγμένη γονόρροια | 0,5-1 g | 0,5-1 g εφάπαξ IM |
| Μη επιπεπλεγμένες/ μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις | 2-6 g | 1-2 g κάθε 8 ώρες ή 12 ώρες IM ή IV |
| Βαριές λοιμώξεις | 6-8 g | 2 g ανά 6ωρο ή 8ωρο IV |

II. Ενήλικες με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

- Κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/λεπτό: η μισή δόση που δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g ημερησίως.
Όταν η κάθαρση κρεατινίνης δεν μπορεί να μετρηθεί, μπορεί να υπολογισθεί σε σχέση με το επίπεδο κρεατινίνης του ορού χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο του Cockcroft για ενήλικες:

$$\text{Άνδρες: } Cl_{cr} (\text{ml/min}) = \frac{\text{βάρος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία σε έτη})}{72 \times \text{κρεατινίνη του ορού (mg/dl)}}$$

ή

$$\text{Άνδρες: } Cl_{cr} (\text{ml/min}) = \frac{\text{βάρος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία σε έτη})}{0,814 \times \text{κρεατινίνη του ορού } (\mu\text{mol/l})}$$

$$\text{Γυναίκες: } Cl_{cr} (\text{ml/min}) = 0,85 \times \text{το παραπάνω γινόμενο}$$

- *Ασθενείς υπό αιμοδιύλιση*: 1-2 g ημερησίως ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Την ημέρα της αιμοδιύλισης το Claforan πρέπει να χορηγείται μετά το πέρας της διύλισης.

III. Πρόωρα, βρέφη, νεογνά και παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

- Πρόωρα ή νεογνά ηλικίας 0-1 εβδομάδας: 50-100 mg/kg/ημέρα σε 2 ενδοφλέβιες ενέσεις.
Πρόωρα ή νεογνά ηλικίας 1-4 εβδομάδων: 75-150 mg/kg/ημέρα σε 3 ενδοφλέβιες ενέσεις.
- Βρέφη και παιδιά < 50 kg: 50-100 mg/kg/ημέρα σε 3-4 χορηγήσεις ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως.
Σε βαριές λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα) η δόση είναι 100-200 mg/kg/ημέρα σε 4-6 ισόποσες ενδοφλέβιες δόσεις.
- Παιδιά ≥ 50 kg: δόση ενηλίκων.
- Η ενδομυϊκή χορήγηση με διάλυμα λιδοκαΐνης 1% απαγορεύεται σε παιδιά ηλικίας μέχρι και 30 μηνών.
Οι ενδομυϊκές ενέσεις να μη γίνονται για περισσότερο από 3 ημέρες.

IV. Προεγχειρητική προφύλαξη

- Συνήθης δοσολογία σε ενήλικες:
1 g IV ή IM κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.

Εάν η επέμβαση διαρκέσει πάνω από 2 ώρες επαναλαμβάνεται η δόση για άλλη μια φορά.

Η ενδομυϊκή ένεση πρέπει να γίνεται βαθιά ενδομυϊκά γιατί μπορεί να προκαλέσει υποδόριο απόστημα.

Τρόπος χορήγησης

Το Claforan διαλύεται σε ενέσιμο ύδωρ ή διάλυμα έγχυσης και χρησιμοποιείται αμέσως. Ο όγκος του ύδατος για ενέσιμα που προστίθεται είναι :

| | IV | έγχυση | IM |
|----------------|------|---|-------------------------------|
| Claforan 0,5 g | 2 ml | - | 2 ml |
| Claforan 1 g | 4 ml | 40-100 ml ή 40-100 ml διάλυμα έγχυσης | 4 ml 1% διάλυμα λιδοκαΐνης |

Για περιοδικές ενδοφλέβιες χορηγήσεις, ένα διάλυμα 1-2 g/10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα ενίεται για 3 - 5 λεπτά.

Κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αρρυθμίας, ενδεχομένως απειλητικής για τη ζωή, σε πολύ λίγους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κεφοταξίμη με ταχύ ρυθμό μέσω καθετήρα σε κεντρική φλέβα.

Για την ενδομυϊκή χορήγηση το Claforan διαλύεται σε 1% διάλυμα λιδοκαΐνης. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά η ενδοαγγειακή ένεση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες, ιστορικό αλλεργικού shock στις πενικιλίνες.
- Το Claforan αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην κεφοταξίμη και/ή σε οποιοδήποτε συστατικό του σκευάσματος.
- Για φαρμακοτεχνικές μορφές που περιέχουν λιδοκαΐνη:
 - γνωστό ιστορικό υπερευαισθησίας στη λιδοκαΐνη ή άλλα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίων,
 - καρδιακός αποκλεισμός χωρίς βηματοδότη ή και shock,
 - σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια,
 - βρέφη ηλικίας μικρότερης των 30 μηνών,
 - ενδοφλέβια χορήγηση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

♦ **Προειδοποιήσεις**

- **Αναφυλακτικές αντιδράσεις:**

- Η χορήγηση κεφαλοσπορινών προαπαιτεί έλεγχο για πιθανότητα αλλεργίας και ειδικότερα υπερευαισθησία στα αντιβιοτικά της β-λακτάμης.
- Αν παρουσιασθεί αντίδραση υπερευαισθησίας, απαιτείται διακοπή της αγωγής.
- Η χορήγηση κεφοταξίμης αντενδείκνυται αυστηρά σε άτομα με προηγούμενο ιστορικό άμεσου τύπου υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες. Σε περίπτωση αμφιβολίας, ουσιώδους σημασίας είναι η παρουσία του ιατρού κατά τη διάρκεια της πρώτης χορήγησης, προκειμένου να αντιμετωπίσει θεραπευτικά οποιαδήποτε πιθανή αναφυλακτική αντίδραση.
- Επειδή παρουσιάζεται διασταυρούμενη αλλεργία μεταξύ πενικιλίνης και κεφαλοσπορινών σε ποσοστό 5-10% των περιπτώσεων, η χορήγηση κεφαλοσπορίνης θα πρέπει να διενεργείται με εξαιρετική προσοχή σε άτομα, ευαίσθητα στην πενικιλίνη. Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση από την πρώτη χορήγηση. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) που εμφανίζονται με τις δύο αυτές ομάδες αντιβιοτικών δυνατόν να είναι σοβαρές ή ακόμη και μοιραίες (επικίνδυνες για τη ζωή).

- **Άμεσα μέτρα αντιμετώπισης αναφυλακτικού shock:**

Γενικά με τα πρώτα σημεία αναφυλακτικού shock (εφίδρωση, ναυτία, κυάνωση), συνιστώνται τα ακόλουθα άμεσα μέτρα αντιμετώπισης:

- Διακόψτε αμέσως τη χορήγηση αλλά διατηρείστε ανοικτή τη φλεβική οδό ή τοποθετείστε ενδοφλέβιο καθετήρα.
- Βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος, με τα πόδια ανασηκωμένα και με ελεύθερες τις αναπνευστικές οδούς.
- Θα πρέπει να γίνει αποκατάσταση του όγκου του πλάσματος με υποκατάστατα πλάσματος όπως ανθρώπινη λευκοματίνη, διαλύματα ηλεκτρολυτών.
- Οι επόμενες δοσολογικές συστάσεις αναφέρονται για ενήλικες φυσιολογικού σωματικού βάρους. Στα παιδιά η μείωση της δόσης σχετίζεται με το σωματικό βάρος και την ηλικία.
- Το φάρμακο εκλογής είναι η επινεφρίνη (αδρεναλίνη) η οποία χορηγείται αμέσως ενδοφλεβίως: Διαλύστε 1 ml διαλύματος επινεφρίνης, που κυκλοφορεί στο εμπόριο, σε αναλογία 1:1000 σε 10 ml. Κατ' αρχήν ενίεται βραδέως 1 ml από αυτό το διάλυμα (ισοδυναμεί με 0,1 mg επινεφρίνης) με ταυτόχρονη παρακολούθηση του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης (προσοχή στις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού). Επαναλάβετε, αν θεωρείται απαραίτητο.
- Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκοκορτικοειδών, π.χ. 250-1000 mg υδροκορτιζόνη. Επαναλάβετε, αν θεωρείται αναγκαίο.
- Άλλα θεραπευτικά μέτρα, αν απαιτηθούν π.χ. τεχνητή αναπνοή, χορήγηση οξυγόνου, αντιισταμινικά.

- **Ασθένεια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (π.χ. ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα):**

Κατά τη διάρκεια ή μετά από τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής με διάφορα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος παρατηρήθηκε βαριάς μορφής ή/και εμμένουσα διάρροια. Πιθανόν να είναι σύμπτωμα ασθένειας που οφείλεται στο *Clostridium difficile*, η βαρύτερη μορφή της οποίας είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Η διάγνωση αυτού του σπάνιου αλλά πιθανόν επικίνδυνου φαινομένου επιβεβαιώνεται με κολονοσκόπηση ή/και ιστολογική εξέταση. Ο καλύτερος τρόπος διάγνωσης της πάθησης που οφείλεται στο *Clostridium difficile* είναι η εξέταση των κοπράνων για το μικρόβιο αυτό και ακόμη καλύτερα για την τοξίνη του.

Αν υπάρχει υποψία ή βεβαιωμένη ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, η χορήγηση κεφοταξίμης πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει χωρίς καθυστέρηση η χορήγηση κατάλληλου αντιβιοτικού (π.χ. βανκομυκίνη χορηγούμενη από το στόμα ή μετρονιδαζόλη).

Αυτή η ασθένεια που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* μπορεί να ευνοηθεί από τη στάση των κοπράνων.

- *Λιδοκαΐνη*:
(βλ. παρ. 4.3 Αντενδείξεις).

♦ **Προφυλάξεις**

- *Ταχύτητα χορήγησης των ενδοφλεβίων ενέσεων*:
(βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

- *Νεφρική ανεπάρκεια*:
Η δόση θα πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης, υπολογιζόμενη αν είναι απαραίτητο, βάσει της κρεατινίνης ορού (βλ. παρ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

- *Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας*:
Απαιτείται προσοχή όταν η κεφοταξίμη συγχορηγείται με αμινογλυκοσίδες ή διουρητικά της αγκύλης. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

- *Λήψη νατρίου*:
Η περιεκτικότητα σε νάτριο της νατριούχου κεφοταξίμης (48,2 mg/g) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται περιορισμός του νατρίου.

- *Ουδετεροπενία*:
Για αγωγή που διαρκεί περισσότερο από 10 ημέρες θα πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκοκυττάρων και να διακοπεί η αγωγή σε εμφάνιση ουδετεροπενίας.

- Πιθανή αιμορραγική διάθεση κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς διορθώνεται με χορήγηση βιταμίνης K.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η προβενεσίδη εμποδίζει τη μεταφορά των κεφαλοσπορινών στο νεφρικό σωληνάριο, καθυστερώντας την αποβολή τους, με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα.

Όπως με όλες τις κεφαλοσπορίνες, η κεφοταξίμη δυνατόν να ενισχύσει τη νεφροτοξική δράση των νεφροτοξικών φαρμάκων.

Να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση βακτηριοστατικών φαρμάκων. Με αμινογλυκοσίδες, διουρητικά της αγκύλης και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα (χολιστίνη, βανκομυκίνη, πολυμυξίνη Β) αυξάνεται η πιθανότητα οξείας νεφρικής βλάβης.

- Επίδραση στις εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις

Κατά την αγωγή με κεφαλοσπορίνες δυνατόν να μετατραπεί σε θετική η αντίδραση Coombs. Το φαινόμενο αυτό δυνατόν να παρουσιασθεί και κατά την αγωγή με κεφοταξίμη.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κεφοταξίμη δυνατόν να εμφανισθεί κατά την εξέταση γλυκόζης στα ούρα με μη ειδικές αναγωγικές ουσίες ψευδώς θετική αντίδραση. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρείται, όταν χρησιμοποιηθεί η ειδική μέθοδος οξειδάσης της γλυκόζης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

- Κύηση:

Η κεφοταξίμη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα.

Μελέτες που διεξήχθησαν σε διάφορα πειραματόζωα δεν έδειξαν κάποια τερατογόνο ή εμβρυοτοξική δράση. Η ασφάλεια της κεφοταξίμης ωστόσο, δεν έχει εδραιωθεί στην ανθρώπινη κύηση και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια αυτής.

- Γαλουχία:

Καθώς η κεφοταξίμη περνά στο μητρικό γάλα θεωρείται αναγκαία η διακοπή είτε της γαλουχίας είτε της αγωγής της μητέρας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η κεφοταξίμη επηρεάζει άμεσα την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αναφυλακτικές αντιδράσεις:

Σπάνια μπορεί να παρουσιασθεί αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, κακουχία που πιθανόν να οδηγήσει σε shock (βλ. παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

- Δέρμα:

Εξάνθημα, κνησμός και σπανίως κνίδωση.

Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις φυσαλλιδώδους εξανθήματος (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

- Γαστρεντερικό:

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφοταξίμη μπορεί να παρουσιασθούν ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, γλωσσίτιδα ή επιγαστραλγία. Όπως και με όλα τα άλλα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος η διάρροια μπορεί κάποιες φορές να είναι σύμπτωμα εντεροκολίτιδας η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις δυνατόν να συνοδεύεται από αίμα στα κόπρανα. Μια ειδική μορφή εντεροκολίτιδας που μπορεί να εμφανισθεί με αντιβιοτικά είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα [στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται στο *Clostridium difficile*] (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

- Ήπαρ:

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, LDH, γάμμα-GT και/ή αλκαλική φωσφατάση) και/ή της χολερυθρίνης. Αυτές οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές, οι οποίες μπορεί να προέρχονται και από τη λοίμωξη, σπάνια δυνατόν να υπερβαίνουν το διπλάσιο της ανώτερης τιμής του φυσιολογικού εύρους και υποδηλώνουν κάποια ηπατική βλάβη, συνήθως χολοστατική και συχνότερα ασυμπτωματική. Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα (ορισμένες φορές με ίκτερο).

- Αιμοποιητικό:

Όπως και με τα άλλα αντιβιοτικά της β-λακτάμης, δυνατόν κατά τη διάρκεια της αγωγής με κεφοταξίμη και ειδικότερα μετά από μακροχρόνια χορήγηση να εμφανισθεί λευκοπενία, ουδετεροπενία, αιμορραγική διάθεση από παράταση χρόνου προθρομβίνης και πιο σπάνια ακοκκιοκυτταραιμία.

Αναφέρθηκαν κάποιες περιπτώσεις ηωσινοφιλίας και θρομβοκυτοπενίας οι οποίες ήταν ταχέως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Επίσης σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.

- Ουροποιητικό:

Αύξηση της ουρίας που μπορεί να μη συνοδεύεται από αύξηση κρεατινίνης, πουρία, δυσουρικά ενοχλήματα, αιματουρία. Σπάνια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Έχει παρατηρηθεί μείωση της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση της κρεατινίνης) με αντιβιοτικά της ίδιας ομάδας, ιδιαίτερα όταν συγχρηγούνταν με αμινογλυκοσίδες ή/και διουρητικά της αγκύλης.

Όπως και με ορισμένες άλλες κεφαλοσπορίνες σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις διάμεσης νεφρίτιδας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κεφοταξίμη.

- Νευρικό:

Κεφαλαλγία, ζάλη.

Η χορήγηση μεγάλων δόσεων αντιβιοτικών της β-λακτάμης συμπεριλαμβανόμενης και της κεφοταξίμης και ειδικότερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δυνατόν να καταλήξει σε εγκεφαλοπάθεια (μείωση της συνείδησης, παραισθήσεις, σύγχυση, μη φυσιολογικές κινήσεις και σπασμοί).

- *Καρδιαγγειακό:*

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε αρρυθμία μετά την ταχεία έγχυση δόσης εφόδου μέσω καθετήρα σε κεντρική φλέβα (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

- *Τοπικές αντιδράσεις:*

Φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, άλγος από ενδομυϊκή χορήγηση, θρομβοφλεβίτιδα.

- *Διάφορα:* Πυρετός.

- *Άλλες:*

- *Επιλοίμωξη:* Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιβιοτικά, η χρήση της κεφοταξίμης, ειδικότερα αν είναι παρατεταμένη, δυνατόν να έχει ως επακόλουθο την ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Ουσιώδους σημασίας είναι η συνεχής παρακολούθηση της κατάστασης του ασθενούς. Αν παρουσιασθεί επιλοίμωξη κατά τη διάρκεια της αγωγής, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.
- Όπως έχει αναφερθεί και με άλλα αντιβιοτικά για τη θεραπεία της μπορρελίας μπορεί να αναπτυχθεί στις πρώτες μέρες της θεραπείας αντίδραση Jarisch-Herxheimer.
- Έχει αναφερθεί η εμφάνιση ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα μετά τη θεραπεία μπορρελίας διάρκειας μερικών εβδομάδων: δερματικό εξάνθημα, κνησμός, πυρετός, λευκοπενία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, δυσκολία στην αναπνοή, ενοχλήσεις στις αρθρώσεις. Σε κάποιο βαθμό, οι εκδηλώσεις αυτές είναι όμοιες με τα συμπτώματα της επικείμενης ασθένειας για την οποία ο ασθενής υπόκειται σε θεραπεία.
- *Ενδομυϊκές μορφές:* Επειδή ο διαλύτης που χρησιμοποιείται περιέχει λιδοκαΐνη, δυνατόν να παρουσιασθούν συστηματικές αντιδράσεις στη λιδοκαΐνη, ιδιαίτερα στην περίπτωση απρόσεκτης ενδοφλέβιας ένεσης ή ένεσης σε αγγειοβριθή ιστό ή σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας και ειδικότερα σε νεφρική ανεπάρκεια υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: +30 210 77 93 777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κεφοταξίμη είναι μια 2-aminothiazolyl κεφαλοσπορίνη, αντιβιοτικό για περεντερική χορήγηση. Εκδηλώνει τη βακτηριοκτόνο δράση της αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Είναι σταθερή έναντι της δράσης των περισσότερων β-λακταμασών.

Το αντιβακτηριακό φάσμα της κεφοταξίμης έχει ως εξής:

• *Στελέχη συνήθως ευαίσθητα:*

Streptococcus spp

*Streptococcus pneumoniae**

Ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη *Staphylococci* συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν ή όχι πενικιλινάση

Bacillus subtilis

Corynebacterium diphtheriae

Erysipelothrix insidiosa

Neisseria gonorrhoeae, στελέχη που παράγουν ή όχι πενικιλινάση

Neisseria meningitidis

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

Proteus mirabilis, *P. vulgaris*

Salmonella, *Shigella*

Citrobacter diversus

Providencia

Haemophilus, στελέχη που παράγουν ή όχι πενικιλινάση συμπεριλαμβανομένων και των ανθεκτικών στην αμπικιλίνη

Bordetella pertussis

Branhamella catarrhalis

Aeromonas hydrophila

Veillonella

Clostridium perfringens

Eubacterium

Propionibacterium

Morganella morganii

Borrelia burgdorferi

*Enterobacter spp**

*Serratia spp**

*Citrobacter freundii**

*Yersinia**

* Η ευαισθησία στην κεφοταξίμη εξαρτάται από την επιδημιολογία και τα επίπεδα ανθεκτικότητας σε κάθε χώρα.

• *Ανθεκτικά στελέχη:*

Bacteroides fragilis

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas cepacia

Stenotrophomonas maltophilia

Clostridium difficile

Enterococcus

Listeria monocytogenes

Methi-R *Staphylococcus*

Gram αρνητικά αναερόβια

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

• *Ενήλικες:*

Μετά από μια ενδοφλέβια χορήγηση 1 g για 5 λεπτά, η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 100 µg/ml μετά από 5 λεπτά. Η ίδια δόση του 1 g χορηγούμενη ενδομυϊκώς εμφανίζει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 20-30 µg/ml μετά από 1/2 ώρα.

Η φαινομενική ημιπερίοδος ζωής είναι 1 ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση και 1 - 1,5 ώρα μετά την ενδομυϊκή χορήγηση.

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 0,3 l/kg.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη, ανέρχεται σε 25-40%.

Περίπου 90% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται μέσω της νεφρικής οδού: 50% σαν αμετάβλητη κεφοταξίμη και περίπου 20% σαν desacetyl-cefotaxime.

Σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια η ημιπερίοδος ζωής της κεφοταξίμης παρατείνεται (σχεδόν διπλασιάζεται).

• *Ηλικιωμένοι:*

Η ημιπερίοδος ζωής της κεφοταξίμης αυξάνεται μετρίως κατά μέσο όρο στις 2,5 ώρες σε ασθενείς άνω των 80 ετών. Ο όγκος κατανομής δεν μεταβάλλεται συγκρινόμενος με αυτό των νεαρών υγιών ατόμων.

• *Ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:*

Ο όγκος κατανομής πρακτικά παραμένει αμετάβλητος ενώ η ημιπερίοδος ζωής δεν ξεπερνά τις 2,5 ώρες ακόμα και στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας.

• *Βρέφη, παιδιά, νεογνά και πρόωρα:*

Στα βρέφη και στα παιδιά τα επίπεδα στο πλάσμα και ο όγκος κατανομής της κεφοταξίμης είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε ενήλικες οι οποίοι λαμβάνουν την ίδια δόση σε mg/kg. Η μέση ημιπερίοδος ζωής κυμαίνεται από 0,75-1,5 ώρα.

Στα νεογνά και στα πρόωρα, ο όγκος κατανομής είναι παρόμοιος με των βρεφών και των παιδιών. Η μέση ημιπερίοδος ζωής κυμαίνεται από 1,4-6,4 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πειράματα σε ζώα, η οξεία τοξικότητα της κεφοταξίμης είναι χαμηλή με τιμή LD₅₀ περίπου 10 g/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ποντίκια και αρουραίους. Η τοξικότητα σε αυτά τα είδη ήταν ακόμη χαμηλότερη όταν χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκώς, υποδορίως ή ενδομυϊκώς. Σε σκύλους, η LD₅₀

ήταν μεγαλύτερη από 1,5 g/kg.

Μελέτες υποξείας τοξικότητας διεξήχθησαν σε αρουραίους και σκύλους όπου χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μέχρι 300 mg/kg/ημέρα υποδορίως σε αρουραίους για 13 εβδομάδες και 1500 mg/kg/ημέρα ενδοφλεβίως σε σκύλους. Μελέτες χρόνιας τοξικότητας, διάρκειας 6 μηνών, όπου χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μέχρι 250 mg/kg/ημέρα υποδορίως σε αρουραίους και 250 mg/kg/ημέρα ενδομυϊκώς σε σκύλους. Η τοξικότητα που παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες ήταν ελάχιστη με διάταση του τυφλού στους αρουραίους και ενδείξεις ελαφράς νεφρικής τοξικότητας σε υψηλές δόσεις. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν τη χαμηλή τοξικότητα της κεφοταξίμης.

Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη και τερατογόνος δράση. Δεν επηρεάστηκε επίσης η γονιμότητα, η περιγεννητική και η μετεμβρυϊκή ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κανένα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Claforan δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα αντιβιοτικά είτε στην ίδια σύριγγα είτε στο ίδιο διάλυμα έγχυσης. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα με τις αμινογλυκοσίδες.

Ανασυσταμένο διάλυμα κεφοταξίμης: Η σταθερότητα του διαλύματος κεφοταξίμης σε συγκέντρωση 1 g/250 ml είναι ικανοποιητική με τα ακόλουθα διαλύματα έγχυσης: ενέσιμο ύδωρ, γλωριούχο νάτριο 0,9%, γλυκόζη 5%, διάλυμα Ringer, γαλακτικό νάτριο καθώς και με τα ακόλουθα διαλύματα έγχυσης που κυκλοφορούν στο εμπόριο: Haemaccel, Macrodex 6%, Rheomacrodex 10%.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τελικό προϊόν (στείρα σκόνη):

Διατηρείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

Ανασυσταμένο διάλυμα κεφοταξίμης:

1) Για ενδομυϊκή ένεση:

Ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα ή διάλυμα υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 0,5% ή 1% αντίστοιχα:

- Μέχρι 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (όχι περισσότερο από 25°C , προστατευμένη από το φως του εσωτερικού χώρου) ή

- Μέχρι 24 ώρες σε ψυγείο ($2-8^{\circ}\text{C}$, προστατευμένη από το φως).

2) Για ένεση ή έγχυση:

Ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα:

- Μέχρι 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (όχι περισσότερο από 25°C, προστατευμένη από το φως του εσωτερικού χώρου) ή
- Μέχρι 24 ώρες σε ψυγείο (2-8°C, προστατευμένη από το φως).

3) Για έγχυση:

Ανασύσταση με διαλύματα έγχυσης:

- Μέχρι 8 ώρες μετά την ανασύσταση σε Haemaccel. Σε θερμοκρασία δωματίου

(όχι περισσότερο από 25°C, προστατευμένη από το φως του εσωτερικού χώρου) ή

- Μέχρι 6 ώρες μετά την ανασύσταση σε γλυκόζη 10%, Macrodex ή Rheomacrodex.

Σε θερμοκρασία δωματίου (όχι περισσότερο από 25°C, προστατευμένη από το φως του εσωτερικού χώρου).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Claforan® 0,5 g/VIAL (IV+IM): Κουτί με 1 φιαλίδιο (BT x 1 vial)

- Claforan® 1 g/VIAL (IV): Κουτί με 1 φιαλίδιο (BT x 1 vial) & Κουτί με 50 φιαλίδια (BT x 50 vials).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Για την αποφυγή σηπτικών επιπλοκών κατά την ένεση, συνιστάται να γίνεται η ανασύσταση με προσοχή, υπό άσηπτες συνθήκες και να χρησιμοποιείται το διάλυμα αμέσως μετά την ανασύσταση. Άσηπτες συνθήκες είναι ιδιαίτερα απαραίτητες αν το διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα, Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ