

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

### **RADACEF (Κεφορανίδα)**

**Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, 1 g/φιαλίδιο**

#### **1. ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ**

RADACEF

#### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 g κεφορανίδα.

#### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

#### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

##### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Radacef ενδείκνυται στη θεραπεία βαριών λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητα στελέχη μικροβίων στις ακόλουθες λοιμώξεις:

1. Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων - που οφείλονται σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στη μεθικιλίνη.
2. Ενδοκαρδίτιδα - που οφείλεται σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στη μεθικιλίνη (σε συνδυασμό με γενταμυκίνη τις πρώτες 15 ημέρες και ριφαμπικίνη για όλη τη διάρκεια θεραπείας).
3. Λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών που οφείλονται σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (ευαίσθητο στη μεθικιλίνη), στρεπτόκοκκο της πνευμονίας (πρώην διπλόκοκκο της πνευμονίας), κλεμπσιέλλα της πνευμονίας και αιμόφιλο της ινφλουέντζας.
4. Βακτηριαμία - που οφείλεται σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (ευαίσθητο στη μεθικιλίνη), στρεπτόκοκκο της πνευμονίας και ευαίσθητα Gram αρνητικά βακτήρια.
5. Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων - που οφείλονται σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (ευαίσθητο στη μεθικιλίνη), στρεπτοκόκκους Α και Β ομάδας, κολοβακτηρίδιο, πρωτέα mirabilis, κλεμπσιέλλα της πνευμονίας.
6. Λοιμώξεις ουροποιητικού - από κολοβακτηρίδιο, πρωτέα mirabilis και κλεμπσιέλλα της πνευμονίας.

Σημείωση: Η ενέσιμη Βενζαθινοπενικιλίνη G θεωρείται το φάρμακο εκλογής για την πρόληψη και θεραπεία των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της προφύλαξης από ρευματικό πυρετό.

Λήψεις καλλιεργειών πρέπει να γίνονται για την απομόνωση και την αναγνώριση της ταυτότητας του μικροβιακού αιτίου, καθώς και για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας

του στην κεφορανίδη. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει πριν ληφθούν οι απαντήσεις του εργαστηρίου και μόλις ληφθούν οι απαντήσεις, να προσαρμοσθεί ανάλογα η θεραπεία.

## **ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ**

### Προφύλαξη πριν, κατά και μετά την επέμβαση

Η προφυλακτική χορήγηση του Radacef πριν την χειρουργική επέμβαση μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη οργανισμών και επομένως να ελαττώσει την συχνότητα ορισμένων μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις που χαρακτηρίζονται ως σηπτικές ή δυνητικά σηπτικές, π.χ. κολπική υστερεκτομή.

Η αποτελεσματική προφυλακτική χρησιμοποίηση ενός αντιβιοτικού στη χειρουργική εξαρτάται από τον χρόνο χορήγησης. Το Radacef πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια με την εισαγωγή στην αναισθησία, ώστε να επιτευχθεί υψηλή συγκέντρωση αντιβιοτικού στους ιστούς κατά την διάρκεια της επέμβασης.

Η προφυλακτική χορήγηση συνήθως δεν είναι απαραίτητη μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης και θα πρέπει να διακόπτεται το αργότερο εντός των πρώτων 24 ωρών. Στις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις συνεχής προφυλακτική χορήγηση οποιουδήποτε αντιβιοτικού δεν ελαττώνει την συχνότητα των επακόλουθων λοιμώξεων αλλά αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και την ανάπτυξη βακτηριδιακής αντοχής.

Η διεγχειρητική και η μετεγχειρητική χρήση του Radacef μπορεί να είναι αποτελεσματική σε χειρουργικούς ασθενείς στους οποίους λοίμωξη της περιοχής εγχείρησης θα εμφάνιζε σοβαρούς κινδύνους π.χ. εγχείρηση ανοικτής καρδιάς, προσθετική αρθροπλαστική. Αν και η κεφορανίδη έδειξε ότι είναι τόσο δραστική όσο και η κεφαλοθίνη στην πρόληψη των λοιμώξεων που ακολουθούν τις καρδιαγγειακές επεμβάσεις, δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες ελεγχόμενες με placebo για να αξιολογηθεί οποιαδήποτε κεφαλοσπορίνη στην πρόληψη των λοιμώξεων που προκαλούνται είτε στις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είτε στις βαλβιδοπλαστικές επεμβάσεις. Σ' αυτές τις περιπτώσεις όπου η εμφάνιση της λοίμωξης μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη, η προφυλακτική χορήγηση του Radacef μπορεί να συνεχισθεί για 1 ημέρα, χορηγούμενο κάθε 12 ώρες μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης για σύνολο δόσεων μέχρι 3 συνολικά μαζί με τη διεγχειρητική δόση. Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης, πρέπει να ληφθούν δείγματα για τον προσδιορισμό της ταυτότητας του μικροβιακού αιτίου ώστε να εφαρμοσθεί η κατάλληλη θεραπεία.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### **Τρόπος χορήγησης**

Το Radacef μπορεί να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν γίνει σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς, που έδειξαν ότι η κεφορανίδη ήταν πολύ καλά ανεκτή ενδομυϊκά. Σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση, παρατηρήθηκε χαμηλή συχνότητα αγγειακού ερεθισμού που οφειλόταν στην κεφορανίδη.

### Ενδομυϊκή χορήγηση

Μέσα διάλυσης water for injection, χλωριονατριούχος ορός 0,9%.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου του 1 g διαλύεται σε 3 ml water for injection. Η διάλυση πρέπει να γίνεται με συνεχή ανακίνηση μέχρι πλήρους διαλύσεως (περίπου 1 λεπτό). Η διαδικασία αυτή δεν πρέπει να διακοπεί ενδιάμεσα, διότι μπορεί να παρουσιασθεί θολερότητα, η οποία δεν θα εξαφανισθεί με περαιτέρω ανακίνηση. Οι ενέσεις πρέπει να γίνονται βαθιά ενδομυϊκά. Κάθε 1,0 ml περιέχει 250mg κεφορανίδης.

#### Ενδοφλέβια χορήγηση / έγχυση

Η ενδοφλέβια οδός είναι προτιμότερη σε ασθενείς με σηψαιμία ή άλλες βαριές ή απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο, λόγω της ελαττωμένης αντίστασης από εξαντλητικές καταστάσεις όπως η κακή διατροφή, τραυματισμός, εγχειρήσεις, διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, ή κακοήθης νόσος, ιδιαίτερα εάν υπάρχει ή είναι δυνατόν να εμφανισθεί περιφερικό αγγειακό shock.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου του 1 g διαλύεται σε 3ml αποστειρωμένου νερού για ενέσεις (βλέπετε οδηγίες διαλύσεως στην παράγραφο ενδομυϊκή χορήγηση). Στην συνέχεια το διάλυμα αραιώνεται περαιτέρω με 10 ml ή περισσότερο με έναν από τους ειδικούς διαλύτες. Το διάλυμα χορηγείται αργά με άμεση ενδοφλέβια χορήγηση σε διάστημα 3-5 λεπτών ή με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών.

#### **Δοσολογία**

Ενήλικες: Τα συνήθη όρια της δόσεως του Radacef είναι 0,5 -2,0 g δύο φορές ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης. Το φάρμακο χορηγείται κάθε 12 ώρες είτε ενδομυϊκώς είτε ενδοφλεβίως. Η οδός χορήγησης πρέπει να υπαγορεύεται από την κατάσταση του ασθενούς και την αναμενόμενη ευχέρεια της χορήγησης.

Παιδιά: Η χορήγηση 20-40mg/kg ημερησίως σε δύο μοιρασμένες δόσεις κάθε 12 ώρες αποδείχθηκε αποτελεσματική για τις περισσότερες λοιμώξεις από μικρόβια ευαίσθητα στην κεφορανίδα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Radacef δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους. Γι' αυτό αν πρόκειται να χορηγηθεί σε βρέφη θα πρέπει ο γιατρός να σταθμίζει τα αναμενόμενα οφέλη έναντι των πιθανών κινδύνων.

Το Radacef έχει επιτυχώς χρησιμοποιηθεί σε παιδιά από 1 έως 17 ετών.

Διεγχειρητική και μετεγχειρητική χρήση: Για την πρόληψη διεγχειρητικής λοίμωξης σε σηπτικές ή ενδεχομένως σηπτικές επεμβάσεις, συνιστώνται οι ακόλουθες δόσεις:

α. Δύο (2) g κεφορανίδης ενδοφλεβίως χορηγούνται με την εισαγωγή στην αναισθησία.

β. Σε εγχειρήσεις όπου η εμφάνιση λοίμωξης θα ήταν ιδιαίτερα καταστροφική π.χ. εγχείρηση ανοικτής καρδιάς, προσθετική αρθροπλαστική, η προφυλακτική χορήγηση του Radacef μπορεί να συνεχισθεί 1 ημέρα μετά το τέλος της εγχείρησης (σύνολο δόσεων μέχρι 3 συνολικά).

Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας: Το δοσολογικό σχήμα εξαρτάται από το βαθμό της νεφρικής βλάβης, τη σοβαρότητα της λοίμωξης, την ευαισθησία του παθογόνου οργανισμού και την κλινική εικόνα του ασθενή. Εάν η κάθαρση της κρεατινίνης ( $Cl_{cr}$ ) είναι 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> και άνω, διατηρείται η κανονική χορήγηση ανά 12ωρο.

Εάν η  $Cl_{cr}$  είναι 20-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, συνιστάται η χορήγηση ανά 24ωρο. Όταν η  $Cl_{cr}$  είναι 5-19 ml/min/1,73m<sup>2</sup> η κεφορανίδη μπορεί να χορηγείται ανά 48ωρο. Εάν η  $Cl_{cr}$  είναι μικρότερη από 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> συνιστάται η χορήγηση ανά 48-72 ώρες με παράλληλη παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της στο πλάσμα. Εάν είναι γνωστή μόνο η συγκέντρωση κρεατινίνης στον ορό, η κάθαρση της κρεατινίνης μπορεί να υπολογισθεί από τον ακόλουθο τύπο αν η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό είναι σε σταθερή κατάσταση:

$$\text{Ανδρες: } Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{Ηλικία}) \times \text{Βάρος (kg)}}{72 \times \text{Κρεατινίνη ορού (mg/100ml)}}$$

Γυναίκες: 0,85 της ανωτέρω τιμής

**Σημείωση:** Όπως συμβαίνει με την θεραπεία με αντιβιοτικά γενικά, η χορήγηση του Radacef πρέπει να συνεχίζεται για 48-72 ώρες τουλάχιστον αφότου ο ασθενής γίνει ασυμπτωματικός ή αφότου επιτευχθεί η εκρίζωση του μικροβίου. Δέκα (10) ημέρες αγωγής συνιστώνται σε λοιμώξεις από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας A, ώστε να προφυλαχθεί ο ασθενής από τον κίνδυνο ρευματικού πυρετού ή σπειραματονεφρίτιδος.

### 4.3 Αντενδείξεις

Η κεφορανίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην κεφορανίδη και στα αντιβιοτικά της ομάδας των κεφαλοσπορινών.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Πριν αρχίσει η θεραπεία με Radacef πρέπει να ληφθεί λεπτομερές ιστορικό για να εξακριβωθεί μήπως ο ασθενής εμφάνισε στο παρελθόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλίνες ή άλλα φάρμακα. Το φάρμακο αυτό πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη.

Αν εμφανισθεί μία αλλεργική αντίδραση στο Radacef η θεραπεία διακόπτεται.

Σε βαριές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη σε συνδυασμό με κορτικοειδή και άλλα μέτρα επείγουσας ανάγκης.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί μετά τη χρήση κεφαλοσπορινών και άλλων ευρέος φάσματος αντιβιοτικών γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωσή της σε ασθενείς που παρουσιάζεται διάρροια συνδυαζόμενη με τη χορήγηση κεφαλοσπορινών.

Η θεραπεία με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά αλλάζει τη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου και είναι δυνατόν να αναπτυχθούν υπέρμετρα τα κλωστρίδια. Μελέτες που έγιναν έδειξαν ότι μία τοξίνη που παράγεται από το *Clostridium difficile* είναι η αρχική αιτία της κολίτιδας που συνδέεται με τη χρήση των αντιβιοτικών. Η χολεστυραμίνη και η υδροχλωρική κολεστιπόλη φαίνεται ότι δεσμεύουν την τοξίνη αυτή in vitro.

Οι ήπιες περιπτώσεις κολίτιδας επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την διακοπή της αγωγής.

Στις μέτριες ή στις σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να χορηγηθούν υγρά, ηλεκτρολύτες

και συμπλήρωμα πρωτεϊνών.

Όταν η κολίτιδα δεν αποκαθίσταται με την διακοπή της αγωγής ή όταν είναι βαριάς μορφής, χορηγείται από το στόμα μετρονιδαζόλη και επί μη ανταπόκρισης βανκομυκίνη που είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της ψευδομεμβρανώδους εντεροκολίτιδας που προκαλείται από *Clostridium difficile*. Θα πρέπει επίσης να ελέγχονται και άλλες αιτίες που προκαλούν κολίτιδα.

## **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ**

Αν και το Radacef σπάνια προκαλεί αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών, συνιστάται η εξέταση της νεφρικής κατάστασης ιδιαίτερα στους βαριά ασθενείς που παίρνουν τη μέγιστη δόση.

Η συνολική ημερήσια δόση του Radacef θα πρέπει να ελαττωθεί σε ασθενείς με παροδική ή μόνιμη νεφρική ανεπάρκεια γιατί σ' αυτά τα άτομα μπορεί να εμφανισθεί υψηλή και παρατεταμένη συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον ορό του αίματος, μετά από κανονική δοσολογία.

Το Radacef θα πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, ιδιαίτερα κολίτιδας.

Όπως και με τα άλλα αντιβιοτικά, η παρατεταμένη χρησιμοποίηση του Radacef μπορεί να προκαλεί μεγάλη ανάπτυξη ανθεκτικών οργανισμών. Επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή είναι απαραίτητη. Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας παρουσιασθεί επιμόλυνση θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

Οι κεφαλοσπορίνες θα πρέπει να δίνονται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συνοδό θεραπευτική αγωγή με ισχυρά διουρητικά, γιατί αυτά τα φάρμακα ενοχοποιούνται για πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών στη νεφρική λειτουργία. Νεφροτοξικότητα έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση συγχρόνως κεφαλοσπορινών και αμινογλυκοσιδών.

### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

#### Χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες της κεφορανίδης σε εγκύους γυναίκες. Έτσι επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής στα ζώα δεν είναι πάντοτε ενδεικτικές για την ανθρώπινη αντίδραση, το Radacef θα πρέπει να δίνεται κατά την εγκυμοσύνη μόνο όταν είναι απόλυτα αναγκαίο.

#### Τοκετός

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χορήγηση του Radacef σε εγκύους κατά τη διάρκεια ή πριν από τον τοκετό.

#### Χορήγηση κατά τη γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η κεφορανίδα απεκκρίνεται στο γάλα. Γι' αυτό θα πρέπει το Radacef να χορηγείται με προσοχή στις μητέρες στην περίοδο της γαλουχίας.

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

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ενδείξεις που να οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το Radacef επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Αλλεργικές αντιδράσεις

Εξάνθημα (1 στους 45 ασθενείς), κνησμός (1 στους 200 ασθενείς) και ηωσινοφιλία (1 στους 12 ασθενείς) αναφέρθηκαν. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν την τάση να εμφανίζονται σε ασθενείς με αναμνηστικό υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα στην πενικιλίνη.

##### Αιμοποιητικό σύστημα

Όπως παρατηρήθηκε κατά την θεραπεία με κεφαλοσπορίνες, έτσι και η θεραπεία με Radacef μπορεί να συνδυασθεί με παροδική θρομβοπενία (περίπου 1 στους 5 ασθενείς). Μερικοί ασθενείς (1 στους 40 ασθενείς) ανέπτυξαν θετική άμεση αντίδραση Coombs κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Radacef χωρίς κλινικά ή εργαστηριακά σημεία αιμόλυσης.

##### Γαστρεντερικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί: Ναυτία (1 στους 270 ασθενείς), έμετος (1 στους 2000 ασθενείς) και διάρροια (1 στους 140 ασθενείς). Συμπτώματα ψευδομεμβρανώδους εντεροκολίτιδας μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια ή μετά το τέλος της θεραπείας με κεφαλοσπορίνες.

##### Εργαστηριακά ευρήματα

Παροδικές αυξήσεις της SGPT (1 στους 16 ασθενείς), SGOT (1 στους 9 ασθενείς) και της αλκαλικής φωσφατάσης (1 στους 27 ασθενείς) αναφέρθηκαν.

Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού και της BUN του αίματος (1 στους 9 και 1 στους 50 ασθενείς αντίστοιχα). Όπως μπορεί να παρατηρηθεί με την ενδομυϊκή χορήγηση, η χορήγηση του Radacef δι' αυτής της οδού συνδέεται με μία αύξηση του CPK (1 στους 3 ασθενείς).

##### Τοπικές αντιδράσεις

Τοπικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε λιγότερο από 1 % των ασθενών και περιελάμβαναν άλγος (1 στους 155 ασθενείς) και θρομβοφλεβίτιδα (1 στους 140 ασθενείς).

Άλλες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί σε ποσοστό μικρότερο από 1 % είναι τοπική διόγκωση, λήθαργος, πονοκέφαλος, υπόταση, σύγχυση.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ATC: J01DC11

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κεφορανίδη είναι ημισυνθετική ευρέος φάσματος κεφαλοσπορίνη για παρεντερική χορήγηση.

Κυκλοφορεί ως ελεύθερο νατρίου άλας του 7-[0-(αμινομεθυλο) φαινυλακεταμιδο]-3-[[[1-(καρβοξυμεθυλο)-IH-τετραζολο-5-υλο] θειο] μεθυλο] -3-κεφεμ-4-καρβοξυλικού οξέος και λυσίνη. Όταν διαλύεται σχηματίζεται το άλας της λυσίνης. Το χρώμα των διαλυμάτων κυμαίνεται από ελαφρό κίτρινο μέχρι σκούρο κίτρινο και εξαρτάται από την πυκνότητα και τον χρησιμοποιούμενο διαλύτη. Το pH διαλυμάτων κυμαίνεται μεταξύ 5,5 και 8,5.

Το χρώμα των διαλυμάτων κυμαίνεται από διαυγές έως ελαφρά κίτρινο.

### ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Η μικροβιοκτόνος δράση του Radacef προκαλείται από την αναστολή της συνθέσεως του κυτταρικού τοιχώματος. Η κεφορανίδη έχει υψηλό βαθμό σταθερότητας στην παρουσία β-λακταμασών. Η κεφορανίδη είναι συνήθως δραστική in vitro εναντίον των παρακάτω μικροβίων.

#### Αερόβια μικρόβια

##### Gram -αρνητικά

Κολοβακτηρίδιο, κλεμπσιέλλες, πρωτέας mirabilis, είδη Providencia, (Providencia rettgeri τέως Proteus rettgeri), Κιτροβακτηρίδια, Αιμόφιλος influenzae, Αιμόφιλος parainfluenzae, Εντεροβακτηρίδια, Σαλμονέλα του τύφου, Neisseria γονοκοκκική.

##### Gram -θετικά

Σταφυλόκοκκοι, (μόνον οι ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη).

Στρεπτόκοκκος πνευμονίας (τέως Διπλόκοκκος πνευμονίας) (μόνο τα ευαίσθητα στην πενικιλίνη στελέχη)

Στρεπτόκοκκοι A και B ομάδας

Πρασινίζων στρεπτόκοκκος

Τα περισσότερα στελέχη εντεροκόκκων π.χ. στρεπτόκοκκος κοπράνων είναι ανθεκτικά.

#### Αναερόβια μικρόβια

Είδη βακτηριοειδών όπως Fusobacterium, είδη κλωστηριδίου. Τα περισσότερα στελέχη Clostridium difficile είναι ανθεκτικά.

Είδη πεπτοκόκκων και πεπτοστρεπτοκόκκων.

Ενώ τα περισσότερα στελέχη του εύθραυστου βακτηριοειδούς είναι ανθεκτικά, η κεφορανίδη είναι δραστική in vitro σε μερικά είδη βακτηριοειδών.

Σημείωση: Οι ψευδομονάδες, το Acinetobacter Spp. (πρώην Mima και Herellea) και τα περισσότερα στελέχη Σεργάτιας είναι ανθεκτικά στην κεφορανίδη.

#### Δοκιμασίες δίσκων ευαισθησίας

Οι ποσοτικές μέθοδοι στις οποίες μετρούνται οι διάμετροι των ζωνών αναστολής παρέχουν τους ακριβέστερους υπολογισμούς της ευαισθησίας στο αντιβιοτικό.

Μία τέτοια μέθοδος με δίσκους συνιστάται να χρησιμοποιείται για τη δοκιμασία

ευαισθησίας στην κεφορανίδα.

Η ευαισθησία των μικροβίων στην κεφορανίδα μπορεί να προσδιορισθεί ακριβέστερα με τη χρήση της δοκιμασίας ευαισθησίας με προτυποποιημένο απλό δίσκο που χρησιμοποιεί δίσκους κεφαμανδόλης 30 μg.

Η ερμηνεία γίνεται με τα ακόλουθα κριτήρια:

Τα ευαίσθητα μικρόβια προκαλούν ζώνες αναστολής διαμέτρου 18 mm και μεγαλύτερες, ενδεικτικό σημείο ότι το υπό δοκιμασία μικρόβιο είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία.

Μικρόβια που προκαλούν διάμετρο ζώνης αναστολής 15-17 mm, αναμένεται να είναι ευαίσθητα αν χρησιμοποιηθούν υψηλές δόσεις ή αν η λοίμωξη περιορίζεται στους ιστούς και τα υγρά (π.χ. ούρα) όπου επιτυγχάνονται υψηλά επίπεδα αντιβιοτικού.

Τα ανθεκτικά μικρόβια παράγουν ζώνες αναστολής διαμέτρου 14 mm και μικρότερες, ενδεικτικό ότι πρέπει να επιλεγεί άλλο θεραπευτικό μέσο.

Για τα gram-θετικά στελέχη, η δοκιμασία μπορεί να γίνει είτε με τον κλασικό δίσκο κεφαλοσπορινών (30 μg κεφαλοθίνης) είτε με το δίσκο της κεφαμανδόλης (30 μg κεφαμανδόλη), οπότε ζώνη αναστολής διαμέτρου 18 mm είναι ενδεικτική ευαισθησίας του μικροβίου στην κεφορανίδα.

Τα gram-αρνητικά μικρόβια πρέπει να δοκιμασθούν με δίσκους κεφαμανδόλης (χρησιμοποιώντας τα προηγούμενα κριτήρια) εφ' όσον η κεφορανίδα έδειξε σε *in vitro* δοκιμασίες ότι είναι δραστική εναντίον ορισμένων στελεχών *Enterobacteriaceae* ανθεκτικών στις δοκιμασίες με δίσκους ευαισθησίας κεφαλοσπορινών.

Τα gram-αρνητικά μικρόβια με ζώνη αναστολής διαμέτρου μικρότερη από 18 mm γύρω από τον δίσκο της κεφαλοθίνης δεν εμφανίζουν απαραίτητα ενδιάμεση ευαισθησία ή αντοχή στην κεφορανίδα.

Με άλλα τεστ ευαισθησίας Π.χ. ICS άγαρ ή άλλο ισοδύναμο, ένα στέλεχος μπορεί να θεωρηθεί ευαίσθητο στην κεφορανίδα εάν η τιμή της MIC (ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση) δεν υπερβαίνει τα 16 μg/ml. Τα μικρόβια θεωρούνται ανθεκτικά εάν οι τιμές υπερβαίνουν τα 32 μg/ml.

Τα μικρόβια που έχουν MIC 32 μg/ml ή χαμηλότερη, αλλά υψηλότερη από 16 μg/ml είναι πιθανόν να ανταποκριθούν στο φάρμακο αν χορηγηθούν υψηλές δόσεις ή αν λοίμωξη περιορίζεται στους ιστούς ή τα υγρά του σώματος (π.χ. ούρα) όπου επιτυγχάνονται υψηλά επίπεδα του αντιβιοτικού.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μέσες τιμές μεγίστων επιπέδων στο πλάσμα 40 και 76 μg/ml, παρατηρούνται την 1η ώρα μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δόσεων 0,5 και 1,0 g αντίστοιχα, Radacef σε υγιή άτομα. Οι πυκνότητες αυτές έπεσαν στα 3,9 και 6,7 μg/ml σε 12 ώρες. Μετά από 30 λεπτών ενδοφλέβια έγχυση δόσεων 1,0 και 2,0 g Radacef οι μέσες τιμές μεγίστων



επιπέδων στο πλάσμα ήταν 125 και 240 µg/ml αντίστοιχα και έπεσαν στα 5,9 και 9,0 µg/ml σε 12 ώρες.

Ο τελικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα ανέρχεται σε 2,9 ώρες μετά από ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση. Ο βαθμός δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος ανέρχεται σε 80% στις πυκνότητες πλάσματος που επιτεύχθηκαν μετά από χορήγηση δόσεων 0,5 -2,0 g. Δεν προέκυψαν στοιχεία αθροίσεως του αντιβιοτικού και η φαρμακοκινητική στο πλάσμα δεν μεταβλήθηκε ύστερα από χορήγηση δύο φορές ημερησίως δόσεων 0,5 -2,0 g επί 9,5 μέρες.

Το Radacef δεν μεταβολίζεται πριν από την αποβολή του και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Μέσες τιμές μέγιστης πυκνότητας στα ούρα ύψους 1250 και 2900 µg/ml σημειώθηκαν μέσα σε δύο ώρες μετά από τη χορήγηση με στάθμες ορού 110 και 265 µg/ml στις 9-12 ώρες μετά από την ενδομυϊκή χορήγηση δόσεων 0,5 και 1,0 g αντίστοιχα. Δόσεις 1,0 και 2,0 g του Radacef χορηγούμενες ενδοφλεβίως παρέχουν αντίστοιχα μέσες πυκνότητες ούρων 2550 και 5130 µg/ml μέσα σε 2 ώρες μετά από τη χορήγηση με στάθμες ορού 190 και 440 µg/ml στις 9-12 ώρες. Η κινητική της απέκκρισης και η νεφρική κάθαρση δεν μεταβλήθηκαν μετά από τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως των δόσεων αυτών επί 9,5 ημέρες.

Στα ούρα ανευρίσκονται τα 78-95% της ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής χορήγησης 0,5-2,0 g σε 12 ώρες.

Χορήγηση Προβενεσίδης δεν επιδρά στην περιεκτικότητα του Radacef στον ορό.

Με το Radacef δημιουργούνται θεραπευτικές στάθμες στη χοληδόχο κύστη, το μυοκάρδιο, τα οστά, τους γραμμωτούς μυς και στους ιστούς του κόλπου. Θεραπευτικές στάθμες επιτυγχάνονται επίσης στο περικάρδιο, στο αρθρικό υγρό και στη χολή.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας**

Σε μία μελέτη με αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε ποσότητα φαρμάκου (1600 mg/kg/ημέρα) 50 φορές περισσότερη από την συνήθη δόση (30 mg/kg/ημέρα), κατά την διάρκεια του ζευγαρώματος, της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, δεν παρουσιάσθηκε καμία ένδειξη εξασθένησης της γονιμότητας ή της αναπαραγωγικότητας των αρσενικών ή θηλυκών πειραματόζων. Επίσης σε μία μελέτη τερατογένεσης σε ποντικούς και αρουραίους που τους χορηγήθηκε ποσότητα φαρμάκου 25 φορές μεγαλύτερη από την συνήθη για τον άνθρωπο δόση, τα αποτελέσματα ήταν επίσης αρνητικά. Σε μία άλλη μελέτη στην οποία χορηγήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους υποδορίως κατά την διάρκεια του τοκετού και μετά τον τοκετό, δόση Radacef μεγαλύτερη κατά 50 φορές από την συνήθη δόση για τον άνθρωπο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απορρόφηση από ότι στην ομάδα ελέγχου και μείωση της βιωσιμότητας των απογόνων. Τα φαινόμενα αυτά μπορεί να είναι δευτερεύοντα και να οφείλονται περισσότερο στον μεγάλο όγκο του διαλύματος (8 ml/kg/ημέρα) από ότι στην άμεση επίδραση στο κύημα. Μικρότερες δόσεις (25 φορές την ανθρώπινη δόση) δεν έδωσαν κανένα αποτέλεσμα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lysine

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής του προϊόντος ως έχει είναι 24 μήνες. Για την διάρκεια ζωής όταν ανασυστάται με διαλύτες για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση, βλέπετε παράγραφο 6.6 Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την αποθήκευση

Το προϊόν ως έχει (πριν την διάλυση) να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (15-30°C). Το προϊόν να χρησιμοποιείται μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία.

## 6.5 Φύση και περιεχόμενα του περιέκτη

Φιαλίδιο από άχρωμο γυαλί τύπου III που περιέχει το μείγμα κεφορανίδης-λυσίνης. Φύσιγγα, από άχρωμο γυαλί τύπου I που περιέχει 3 ml ύδωρ για ενέσιμα προϊόντα.

## 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

### ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ

#### Ενδομυϊκή χορήγηση

Μέσα διάλυσης: Water for injection, χλωριονατριούχος ορός 0,9%.

Το φιαλίδιο του 1,0 g όταν διαλυθεί με 3 ml αποστειρωμένου νερού για ενέσεις παραμένει σταθερό για 12 ώρες σε θερμοκρασία < 25°C ή για 7 ημέρες σε θερμοκρασία 2° – 8° C.

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

Το Radacef είναι σταθερό και συμβατό για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου σε πυκνότητες 0,5 mg/ml και 200 mg/ml στα ακόλουθα διαλύματα εγχύσεως:

1. Αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσεις
2. Χλωριονατριούχος ορός 0,9%
3. Υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 5%
4. Υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 5% και 0,45% χλωριούχου νατρίου
5. Υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 5% και 0,2% χλωριούχου νατρίου
6. Γαλακτικό διάλυμα Ringer
7. Δεξτρόζη 5% σε γαλακτικό διάλυμα Ringer
8. Υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 10%

Μετά την διάλυση το ενέσιμο διάλυμα κεφορανίδης εμφανίζεται καμιά φορά θολό, φαινόμενο το οποίο εξαφανίζεται αν αφηθεί λίγο εν ηρεμία και παράγεται διαυγές διάλυμα. Το χρώμα του διαλύματος κυμαίνεται από ελαφρύ έως σκούρο κίτρινο. Τα παρεντερικά φάρμακα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων ή για αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση, εφ' όσον το διάλυμα και το περιεχόμενο το επιτρέπουν.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEΞ ΑΕ. – Οδός Τατοΐου, 146 71, Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

709/3-9-2007

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

8571/6-2-2007

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11-3-2004