

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## ZILISTEN 250mg/vial, 750mg/vial, 1500mg/vial (Cefuroxime)

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZILISTEN

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

- α. Cefuroxime Sodium 284mg/VIAL που αντιστοιχεί σε cefuroxime 250mg/vial
- β. Cefuroxime Sodium 851mg/VIAL που αντιστοιχεί σε cefuroxime 750mg/vial
- γ. Cefuroxime Sodium 1701mg/VIAL που αντιστοιχεί σε cefuroxime 1500mg/vial

Cefuroxime Sodium:  $C_{16}H_{15}N_4NaO_8$  S=446,4

Sodium(Z)-3-(carbamoyloxymethyl)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyiminoacetamido)]-3-cephem-4-carboxylate

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 41 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κεφουροξίμη ενδείκνυται για την θεραπεία των κατωτέρων λοιμώξεων όταν προκαλούνται από ευαίσθητα σε αυτή μικρόβια:

1. Λοιμώξεις από αιμόφιλο της ινφλουένζας (όχι μηνιγγίτιδα) ανθεκτικό στην αμπικιλίνη.
2. Γονοκοκκικές λοιμώξεις από γονόκοκκο ανθεκτικό στην πενικιλίνη.
3. Λοιμώξεις από μικροοργανισμούς νοσοκομειακής προέλευσης, ανθεκτικούς στην 1η γενεά των κεφαλοσπορινών (π.χ. κολοβακτηρίδια, κλεμπσιέλλες, πρωτεΐς, εντεροβακτηρίδια, προβιντέντσια και κιτροβακτηρίδια).

Οι ενδείξεις της περιλαμβάνουν:

- Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος όπως οξεία και χρόνια βρογχίτιδα, βρογχεκτασίες επιπλεγμένες με λοίμωξη, μικροβιακή πνευμονία, πνευμονικό απόστημα και μετεγχειρητικές λοιμώξεις των πνευμόνων.

- Λοιμώξεις ωτο-ρινο-λαρυγγολογικές όπως ιγμορίτιδα, αμυγδαλίτιδα, φαρυγγίτιδα και μέση ωτίτιδα.
- Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος όπως οξεία και χρόνια πυελονεφρίτιδα, κυστίτιδα και ασυμπτωματική βακτηριουρία.
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων όπως κυτταρίτιδα, ερυσίπελας και λοιμώξεις τραυμάτων.
- Λοιμώξεις των οστών και αρθρώσεων όπως οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα.
- Λοιμώξεις μαιευτικές, γυναικολογικές και φλεγμονώδεις νόσοι της πύελου.
- Γονόρροια, ιδιαίτερα όταν δεν ενδείκνυται η πενικιλίνη.
- Διάφορες άλλες λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας και της περιτονίτιδας.
- Προφύλαξη σε επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, στην πύελο, στην ορθοπεδική, καρδιοχειρουργική, θωρακοχειρουργική, χειρουργική του οισοφάγου και των αγγείων δηλαδή όπου υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες μικροβιακών επιπλοκών.

Συνήθως η κεφουροξίμη είναι δραστική μόνη της, μπορεί όμως να συνδυασθεί με αμινογλυκοσίδες ή μετρονιδαζόλη (από το στόμα ή σε υπόθετα ή ενέσιμη), ιδιαίτερα για την προφύλαξη σε χειρουργική επέμβαση του παχέος εντέρου ή σε γυναικολογική επέμβαση (βλέπε παρ. 4.4 Προφυλάξεις).

Η κεφουροξίμη υπάρχει και υπό τη μορφή του εστέρα της αξετίλης (cefuroxime axetil) για χορήγηση από του στόματος.

Αυτό επιτρέπει τη συνέχιση της θεραπείας με το ίδιο αντιβιοτικό, όταν κατά την κρίση του ιατρού ενδείκνυται κλινικά και μικροβιολογικά αλλαγή από παρεντερική θεραπεία σε από του στόματος. Η διάρκεια της παρεντερικής και της από του στόματος θεραπείας προσδιορίζεται από τη σοβαρότητα της λοίμωξης και της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

## 42 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 7 ημέρες (5-10 ημέρες).

### Συστάσεις γενικής δοσολογίας

Χορηγείται ενδομυϊκώς, βραδέως ενδοφλεβίως ή σε έγχυση (ημίωρης διάρκειας).

### Ενήλικοι

Οι περισσότερες λοιμώξεις ανταποκρίνονται με 750mg τρεις φορές την ημέρα ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια. Σε πολύ σοβαρές λοιμώξεις η δόση αυξάνεται σε 1,5g τρεις φορές την ημέρα ενδοφλέβια. Επίσης αν χρειασθεί, χορηγείται ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια ανά 6 ώρες με σύνολο ημερήσιας δοσολογίας 3-6g.

### Βρέφη και παιδιά

30-100mg/kg την ημέρα σε τρεις ή τέσσερις ημερήσιες δόσεις. Τα 60mg/kg την ημέρα είναι η κατάλληλη δόση για τις περισσότερες λοιμώξεις. Η κεφουροξίμη δεν χορηγείται σε παιδιά μικρότερα των 3 μηνών.

### Γονόρροια

Στη γονόρροια χορηγείται 1,5g κεφουροξίμης ενδομυϊκά εφ' άπαξ, δηλαδή δύο ενέσεις των 750mg από μία στον κάθε γλουτό.

### Προφύλαξη

Η συνήθης δόση είναι 1,5g ενδοφλέβια με την αναισθησία για επεμβάσεις στην

κοιλιακή χώρα, στην πύελο και στην ορθοπεδική, τα οποία συμπληρώνονται με δύο δόσεις των 750mg ενδομυϊκά, από μία δόση 8 και 16 ώρες αργότερα εάν η εγχείρηση παρατείνεται. Εάν υπάρχει λοίμωξη λαμβάνεται καλλιέργεια ώστε να γίνει κατάλληλη αιτιολογική θεραπεία.

Για επεμβάσεις στην καρδιά, στο θώρακα, στον οισοφάγο και στα αγγεία, 1,5 g ενδοφλέβια με την αναισθησία, τα οποία συμπληρώνονται με 750mg ενδομυϊκά ανά δωρο για 24-48 ώρες. Σε αντικατάσταση της κατ' ισχίον αρθρώσεως, 1,5g σκόνης κεφουροξίμης ανακατεύεται με κάθε πακέτο πολυμερούς μεθυλο-μεθακρυλικού τσιμέντου, πριν προστεθεί το υγρό μονομερές.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Η κεφουροξίμη απεκκρίνεται από τα νεφρά. Γι' αυτό όπως και με τα άλλα αντιβιοτικά αυτής της κατηγορίας συνιστάται η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας, ώστε να αντισταθμίζεται η μειωμένη δυνατότητα απεκκρίσεως των νεφρών.

Πάντως δεν είναι απαραίτητο να μειωθεί η δοσολογία παρά μόνο στη βαριά ανεπάρκεια ενηλίκων, όταν δηλαδή η κάθαρση κρεατινίνης πέσει κάτω από 20ml/λεπτό. Αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 10-20ml/λεπτό, χορηγούνται 750mg δύο φορές την ημέρα. Όταν είναι κάτω των 10ml/λεπτό, 750mg μία φορά την ημέρα.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση χορηγούνται 750mg επί πλέον ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά μετά τη διύλιση.

Σε συνδυασμό με την παρεντερική χορήγηση η κεφουροξίμη μπορεί να προστεθεί στο υγρό της περιτοναϊκής διύλισης (συνήθως 250mg σε κάθε δύο λίτρα υγρού διύλισης). Στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που βρίσκονται υπό συνεχή αρτηριοφλεβική αιμοδιύλιση ή αιμοκάθαρση υψηλής ροής σε μονάδες εντατικής θεραπείας, η κατάλληλη δόση είναι 750mg δύο φορές την ημέρα.

Για αιμοκάθαρση χαμηλής ροής εφαρμόζεται το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται σε μειωμένη νεφρική λειτουργία.

### **Χορήγηση**

Ενδομυϊκά: Προστίθεται 1ml ενέσιμου ύδατος στο ZILISTEN 250mg ή 3ml ενέσιμου ύδατος στο ZILISTEN 750mg και ενίεται ως εναιώρημα.

Ενδοφλέβια: Προστίθενται τουλάχιστον 2ml ενέσιμου ύδατος στο ZILISTEN 250mg, τουλάχιστον 6ml στο ZILISTEN 750mg, ή 15ml στο ZILISTEN 1,5g και ενίεται μόνο ως διάλυμα.

Ενδοφλέβια έγχυση: Προστίθενται 15 ml ενέσιμου ύδατος στο ZILISTEN 1,5g.

Προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα σε 50 ή 100ml συμβατού υγρού έγχυσης (βλέπε παρ. 6.4 Συμβατότητα – Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος) . Τα διαλύματα αυτά χορηγούνται κατευθείαν στη φλέβα ή προστίθενται στα κατά σταγόνα παρεντερικά διαλύματα.

### **43 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες, ιστορικό αναφυλαξίας και αλλεργικού shock στην πενικιλίνη.

### **44 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ZILISTEN πρέπει να ληφθεί προσεκτικά ιστορικό προκειμένου να καθορισθεί εάν ο ασθενής έχει εμφανίσει κατά το παρελθόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλίνες ή άλλα φάρμακα.

Το συγκεκριμένο φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς υπερευαίσθητους στις πενικιλίνες λόγω διασταυρούμενης υπερευαισθησίας που έχει παρατηρηθεί μεταξύ των β-λακταμικών αντιβιοτικών.

Σε περίπτωση εκδήλωσης αλλεργικής αντίδρασης από τη χορήγηση κεφουροξίμης, η λήψη του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί και μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση αντισταμινικών ή κορτικοστεροειδών.

Σε σοβαρές περιπτώσεις οξείας υπερευαισθησίας μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση αδρεναλίνης και η λήψη άλλων μέτρων επείγουσας αντιμετώπισης.

Τα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης και της κεφουροξίμης, πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε κάθε ασθενή ο οποίος έχει εμφανίσει κάποια μορφή αλλεργίας, ιδίως σε φάρμακα.

Υψηλές δόσεις κεφαλοσπορινών πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρά διουρητικά όπως η φουροσεμίδη ή οι αμινογλυκοσίδες, επειδή με αυτούς τους συνδυασμούς έχει αναφερθεί επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Σε αυτούς τους ασθενείς, σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται (βλέπε παρ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών μικροοργανισμών με αποτέλεσμα τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό τους θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης αντιβιοτικών.

Σημαντική είναι η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. Εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής εμφανισθεί αναμόλυνση από το ίδιο μικρόβιο, πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Όπως και με άλλα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας, έχει αναφερθεί ήπια έως μέτρια απώλεια της ακοής σε λίγους παιδιατρικούς ασθενείς που έκαναν θεραπεία με θειική κεφουροξίμη.

Έχει επίσης παρατηρηθεί συνέχιση των θετικών καλλιιεργειών εγκεφαλονωτιαίου υγρού από αιμόφιλο της ινφλουένζας για 18-36 ώρες με τη χρήση του ZILISTEN, πράγμα που παρατηρείται και με άλλα αντιβιοτικά. Η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη.

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά η χρήση κεφουροξίμης μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη Candida. Η παρατεταμένη χρήση μπορεί επίσης να προκαλέσει ανάπτυξη άλλων μη ευαίσθητων σε αυτή μικροοργανισμών (π.χ. Enterococci, Clostridium difficile), η οποία μπορεί να απαιτήσει διακοπή της θεραπείας.

#### **45 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Αντίστοιχα με άλλα αντιβιοτικά το ZILISTEN μπορεί να επηρεάσει την εντερική χλωρίδα, με αποτέλεσμα τη μικρότερη επαναπορρόφηση οιστρογόνων και τη μειωμένη αποτελεσματικότητα των συνδυασμών αντισυλληπτικών από το στόμα.

Η πιθανότητα νεφροτοξικότητας επιτείνεται με ταυτόχρονη χορήγηση με διουρητικά της αγκύλης, αμινογλυκοσίδες ή μετά από χορήγηση ακτινοσκιερών ουσιών. Η προβενεκίδη αυξάνει τα επίπεδα της κεφουροξίμης στο αίμα και παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής.

Η σύγχρονη χορήγηση τετρακυκλίνης και χλωραμφενικόλης πρέπει να αποφεύγεται.

Η κεφουροξίμη μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετική αντίδραση στη δοκιμασία για γλυκοζουρία με τις μεθόδους αναγωγής του χαλκού (Benedict, Fehling, Clinitest) όχι όμως και με τις ενζυμικές δοκιμασίες για γλυκοζουρία (π.χ. Tes Tape).

Επίσης το ZILISTEN προκαλεί ψευδώς αρνητική αντίδραση σε δοκιμασία με σιδηροκυανιούχο.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ZILISTEN συνιστάται ο προσδιορισμός της γλυκόζης στο αίμα να γίνεται με τις μεθόδους που χρησιμοποιούν οξειδάση ή εξοκινάση.

Το ZILISTEN δεν επηρεάζει τον προσδιορισμό της κρεατινίνης με πικρικά αλκάλια.

## 46 Κύηση και γαλουχία

### Χρήση κατά την κύηση

Σε μελέτες αναπαραγωγής, σε ποντικούς και κουνέλια με δόσεις έως και 60 φορές την ανθρώπινη δόση δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας ή πρόκληση ανωμαλιών στο έμβρυο που να σχετίζονται με την χορήγηση της κεφουροξίμης. Όμως, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες επί εγκύων γυναικών. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής με πειραματόζωα δεν είναι πάντοτε ενδεικτικές της αντίδρασης του ανθρώπινου οργανισμού, το ZILISTEN πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον όταν αυτό είναι απολύτως απαραίτητο.

### Χρήση κατά τη γαλουχία

Η κεφουροξίμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, γι' αυτό χρειάζεται προσοχή όταν η κεφουροξίμη χορηγείται στη μητέρα που θηλάζει.

## 47 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί επίδραση.

## 48 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες (<1/10,000) και γενικά είναι ήπιες και παροδικές.

Οι κατηγορίες συχνότητων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω είναι κατά προσέγγιση καθώς για τις περισσότερες ενέργειες δεν υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία για τον υπολογισμό της συχνότητας. Επιπλέον η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την νατριούχο κεφουροξίμη μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την ένδειξη.

Στοιχεία από κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογισθεί η συχνότητα των πολύ συχνών έως σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συχνότητες όλων των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών (δηλαδή αυτών που εμφανίζονται <1/1000) υπολογίσθηκαν κυρίως χρησιμοποιώντας στοιχεία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και αναφέρονται σε συχνότητα αναφοράς παρά σε πραγματική συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό της συχνότητας:

πολύ συχνές  $\geq 1/10$

συχνές  $\geq 1/100$  και  $<1/10$ ,

όχι συχνές  $\geq 1/1000$  και  $<1/100$ ,

σπάνιες  $\geq 1/10,000$  και  $<1/1000$ ,

πολύ σπάνιες  $<1/10,000$ .

### Λοιμώξεις και παραμορφώσεις

Σπάνιες: Υπερανάπτυξη Candida

### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: Ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία

Όχι συχνές: Λευκοπενία, μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, θετική δοκιμασία Coomb's

Σπάνιες: Θρομβοπενία

Πολύ σπάνιες: Αιμολυτική αναιμία

Η ομάδα των κεφαλοσπορίνων έχει την τάση να προσροφάται στην επιφάνεια των μεμβρανών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και να αντιδρά με τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου, ώστε να παράγεται θετική άμεσος αντίδραση Coombs (που μπορεί να επιδρά στη διασταύρωση του αίματος) και σπανίως να συνοδεύεται από αιμολυτική αναιμία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος  
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν

Όχι συχνές: Δερματικό εξάνθημα, κνίδωση και κνησμός  
Σπάνιες: Φαρμακευτικός πυρετός  
Πολύ σπάνιες: Διάμεση νεφρίτιδα, αναφυλαξία, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Βλέπε επίσης Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού και Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Θρομβοφλεβίτιδα μπορεί να ακολουθήσει μετά την ενδοφλέβια ένεση

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές: Γαστρεντερικές διαταραχές  
Πολύ σπάνιες: Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: Παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων  
Όχι συχνές: Παροδική αύξηση της χολερυθρίνης

Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων στον ορό ή της χολερυθρίνης εμφανίζονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, αλλά δεν υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το ήπαρ.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: Πολύμορφο ερύθημα, τοξική νεκρωτική επιδερμόλυση και σύνδρομο Stevens Johnson.

Βλέπε επίσης Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες: Αύξηση της κρεατινίνης του ορού, αύξηση του αζώτου της ουρίας του αίματος και μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης (βλέπε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Βλέπε επίσης Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο και θρομβοφλεβίτιδα.

Ο πόνος στο σημείο που γίνεται η ενδομυϊκή ένεση είναι πιο πιθανό να συμβεί με τις υψηλές δόσεις. Ωστόσο είναι απίθανο να γίνει αιτία διακοπής της θεραπείας.

## **49 Υπερδοσολογία**

Υπερβολική λήψη κεφαλοσπορινών μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στον εγκέφαλο με ενδεχόμενους σπασμούς. Η στάθμη ορού της κεφουροξίμης μπορεί να μειωθεί με αιμοδιύλιση ή με περιτοναϊκή διύλιση.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων : 210 7793777

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01DC02

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κεφουροξίμη είναι αντιβιοτικό της ομάδας των κεφαλοσπορινών 2ης γενεάς.

Χαρακτηρίζεται σαν αποτελεσματικός αντιμικροβιακός παράγων με ευρύ φάσμα, με μικροβιοκτόνο δράση έναντι μεγάλου αριθμού κοινών παθογόνων μικροβίων, συμπεριλαμβανομένων και των στελεχών που παράγουν βήτα-λακταμάσες και συνεπώς είναι δραστική εναντίον πολλών στελεχών ανθεκτικών στην αμπικιλίνη και την αμοξυκιλλίνη. Η βακτηριοκτόνος δράση της κεφουροξίμης οφείλεται στην αναστολή συνθέσεως του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων δεσμεύοντας βασικές του πρωτεΐνες.

#### Μικροβιολογία

Η κεφουροξίμη είναι συνήθως δραστική in vitro στα παρακάτω αναφερόμενα μικρόβια:

- Αερόβια Gram-αρνητικά: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, είδη *providencia*, *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae* (περιλαμβανομένων των στελεχών των ανθεκτικών στην αμπικιλίνη), *Haemophilus parainfluenzae* (περιλαμβανομένων των στελεχών των ανθεκτικών στην αμπικιλίνη), *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoea* (συμπεριλαμβανομένων στελεχών που παράγουν και που δεν παράγουν πενικιλινάση), *Neisseria meningitidis*, είδη *σαλμονέλλας*.
- Αερόβια Gram-θετικά: *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus epidermidis* (περιλαμβανομένων στελεχών που παράγουν πενικιλινάση αλλά δεν περιλαμβάνονται στελέχη ανθεκτικά στην μεθικιλίνη), *Streptococcus pyogenes* (και άλλοι βήτα-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* group B (*streptococcus agalactiae*), *Streptococcus mitis* (της ομάδας *viridans*), *Bordetella pertussis*.
- Αναερόβια: Gram-θετικοί και Gram-αρνητικοί κόκκοι (συμπεριλαμβανομένων ειδών πεπτοκόκκων και πεπτοστρεπτοκόκκων), Gram-θετικοί βάκιλλοι (συμπεριλαμβανομένων των περισσότερων ειδών κλωστηριδίων) και Gram-αρνητικοί βάκιλλοι (περιλαμβανομένων ειδών *Bacteroides* και *fusobacterium*). Είδη *Propionibacterium*.
- Άλλα μικρόβια: *Borrelia burgdorferi*.

Τα παρακάτω αναφερόμενα μικρόβια δεν είναι ευαίσθητα στην κεφουροξίμη: *Clostridium difficile*, είδη *Pseudomonas*, είδη *Campylobacter*, *Acinetobacter calcoaceticus*, στελέχη *Staphylococcus aureus* και *epidermidis* ανθεκτικά στη μεθικιλίνη, είδη *Legionella*.

Ορισμένα στελέχη από τα παρακάτω αναφερόμενα γένη δεν είναι ευαίσθητα στην κεφουροξίμη: *Streptococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, είδη εντεροβακτηριδίων, είδη κίτροβακτηριδίων, είδη *σερράτιας*, *Bacteroides fragilis*.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση μιας δόσης 750mg κεφουροξίμης, σε υγιείς εθελοντές η μέση ανώτατη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό είναι περίπου 27mcg/ml και επιτυγχάνεται 30-40 λεπτά μετά την ενδομυϊκή ένεση.

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού μετά από ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 70 λεπτά της ώρας. Σύγχρονη χορήγηση προβενεκίδης παρατείνει την απέκκριση του

αντιβιοτικού και αυξάνει τη στάθμη του ορού. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες κυμαίνεται από 33-50% και εξαρτάται από τη μέθοδο του προσδιορισμού.

Η κεφουροξίμη αποβάλλεται σχεδόν αναλλοίωτη (85-90%) με τα ούρα 8 ωρών. Η μεγαλύτερη όμως ποσότητα απεκκρίνεται στις 6 πρώτες ώρες. Η κεφουροξίμη δεν μεταβολίζεται και απεκκρίνεται με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή έκκριση.

Τα επίπεδα της κεφουροξίμης στον ορό μειώνονται με διύλιση. Πυκνότητες κεφουροξίμης μεγαλύτερες της ελάχιστης ανασταλτικής για κοινά παθογόνα ανευρίσκονται στα οστά, στο αρθρικό υγρό και στο οφθαλμικό υγρό. Η κεφουροξίμη διαπερνά το φράγμα αίμα-εγκέφαλος όταν οι μήνιγγες φλεγμαίνουν. Κάθε φιαλίδιο 750 mg περιέχει 42 mg νατρίου (1,8 mEq).

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα, δεν έχουν γίνει με την κεφουροξίμη. Όμως στις καθορισμένες (standard) εργαστηριακές δοκιμασίες δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνο δυναμικό του φαρμάκου.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Δεν υπάρχουν.

### 6.2 Ασυμβατότητες

Η κεφουροξίμη δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια σύριγγα με τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά. Το pH διαλύματος διττανθρακικού νατρίου 2,74% επηρεάζει τη χρώση του διαλύματος και γι' αυτό δεν συνιστάται σαν διαλυτικό του φαρμάκου.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται μακριά από το φως.

Το εναιώρημα ZILISTEN για ενδομυϊκή χορήγηση και το διάλυμα για την ενδοφλέβια διατηρούν την ισχύ τους επί 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου κάτω των 25°C και 48 ώρες στο ψυγείο στους 4°C. Αραιότερα διαλύματα π.χ. 1,5 g σε 50 ml ενέσιμου ύδατος, διατηρούν την ισχύ τους 24 ώρες κάτω των 25°C και 72 ώρες στο ψυγείο. Η διατήρηση κάνει εντονότερη τη χρώση των διαλυμάτων και των εναιωρημάτων του ZILISTEN.

#### **Συμβατότητα**

Διάλυμα ZILISTEN 1,5g σε 15ml ενέσιμου ύδατος μπορεί να προστεθεί σε 100ml διαλύματος 500mg μετρονιδαζόλης και παραμένει δραστικό μέχρι 24 ώρες κάτω των 25°C. 1,5g ZILISTEN είναι συμβατό με 1g αζλοκιλλίνης σε 15ml ή 5g σε 50 ml για 24 ώρες στους 4°C ή για 6 ώρες κάτω των 25°C. Όταν το ZILISTEN (5mg/ml) αναμειγνύεται με 5% ή 10% ενέσιμη ξυλιτόλη διατηρείται για 24 ώρες στους 25°C. Το ZILISTEN είναι συμβατό με τα ενδοφλέβια διαλύματα, διατηρεί την ισχύ του για 24 ώρες στη θερμοκρασία δωματίου με τα εξής διαλύματα: χλωριούχου νατρίου 0,9%, δεξτρόζης 5%, χλωριούχου νατρίου 0,18% και δεξτρόζης 4%, 5% δεξτρόζης και 0,9%



χλωριούχου νατρίου, 5% δεξτρόζης και 0,45% χλωριούχου νατρίου, 5% δεξτρόζης και 0,225%, χλωριούχου νατρίου, 10% δεξτρόζης, 10% ιμβερτοσακχάρου σε ενέσιμο ύδωρ, διάλυμα Ringer, διάλυμα Ringer με γαλακτικό νάτριο, M/6 γαλακτικού νατρίου και διάλυμα Hartmann. Η σταθερότητα του ZILISTEN στο φυσιολογικό ορό και στο διάλυμα 5% δεξτρόζης δεν επηρεάζεται από την παρουσία της μετά νατρίου φωσφορικής υδροκορτιζόνης. Στα άτομα όμως που γίνεται έγχυση διαλύματος διττανθρακικού νατρίου, το ZILISTEN μπορεί να προστεθεί στο σωλήνα της συσκευής. Το ZILISTEN είναι συμβατό με υδατικά διαλύματα υδροχλωρικής λιγνοκαΐνης 1%. Το ZILISTEN είναι επίσης συμβατό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου όταν αναμειγνύεται για ενδοφλέβια έγχυση με ηπαρίνη (10 και 50 μονάδες/ml) σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου, χλωριούχο κάλιο (10 και 40 χιλιοστοϊσοδύναμα) σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου.

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

Το προϊόν συσκευάζεται σε φιαλίδια από γυαλί τύπου III.

#### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Το φάρμακο χορηγείται ενδομυϊκά και ενδοφλέβια.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE

21ο χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι Αττικής

Τηλ. 210 8161802, Fax: 210 8161587

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΕΟΦ: 250mg/vial 14440/08 GR

750mg/vial 36206/08 GR

1500mg/vial 36207/08 GR

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

250mg/vial: 15-1-1986

750mg/vial: 15-1-1986

1500mg/vial: 15-1-1986