

# LETYNOL®

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SmPC)

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LETYNOL® 1g/vial i.v.

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

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,170 g στείρας σκόνης νατρίουχου κεφοταξίμης που αντιστοιχεί σε 1g κεφοταξίμης.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

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

- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού από θετικούς (+) κατά Gram κόκκους, Haemophilus influenza και από αρνητικά (-) κατά Gram βακτηρίδια.
- Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συμπεριλαμβανομένης της γονόρροιας.
- Λοιμώξεις μαλακών μορίων, οστών, κεντρικού νευρικού συστήματος και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις από θετικά (+) κατά Gram και από αρνητικά (-) κατά Gram 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

Η κεφοταξίμη 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:

##### *I. Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία*

Είδος λοίμωξης	Δόση ανά 24ωρο	Τρόπος χορήγησης
Μη επιπλεγμένη γονόρροια	0,5 –1g	0,5-1g εφάπαξ I.M.
Μη επιπλεγμένες/ μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις	2-6 g	1-2 g κάθε 8 ώρες ή 12 ώρες I.M. ή I.V.
Βαριές λοιμώξεις	6-8 g	2 g ανά 6ωρο ή 8ωρο I.V.

##### *II. Ενήλικες με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία*

- Κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 10\text{ml}/\text{λεπτό}$ : η μισή δόση που δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2g 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:

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

ή

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

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

- Ασθενείς υπό αιμοδιύλιση: 1-2g ημερησίως ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Την ημέρα της αιμοδιύλιση η κεφοταξιμή 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: 75-150mg/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  $\geq 50$  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:

1g **I.V.** ή **I.M.** 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**

Η κεφοταξιμή διαλύεται σε ενέσιμο ύδωρ ή διάλυμα έγχυσης και χρησιμοποιείται αμέσως.

Ο όγκος του ύδατος για ενέσιμα που προστίθεται είναι:

	<b>I.V.</b>	<b>Έγχυση</b>	<b>I.M.</b>
Cefotaxime 0,5g	2ml	-	2ml
Cefotaxime 1g	4ml	40-100ml διάλυμα Έγχυσης	4ml 1% διάλυμα λιδοκαΐνης
Cefotaxime 2g	10ml	40–100ml διάλυμα	

		έγχυσης	
--	--	---------	--

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

Κατά τη διάρκεια της 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 η κεφοταξίμη 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.
- Η κεφοταξίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην κεφοταξίμη και/ή σε οποιαδήποτε 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. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες 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 ακόμα 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 διατηρήστε ανοικτή τη φλεβική οδό, ή

τοποθετήστε 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 1ml διαλύματος επινεφρίνης, που κυκλοφορεί στο εμπόριο, σε αναλογία 1:1000 σε 10 ml. Κατ' αρχήν ενίεται βραδέως 1ml από αυτό το διάλυμα (ισοδυναμεί με 0,1mg επινεφρίνης) με ταυτόχρονη παρακολούθηση του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης (προσοχή στις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού). Επαναλάβετε αν θεωρείται αναγκαίο.
- 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 ιδιαίτερα με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος παρατηρήθηκε βαριάς μορφής ή/και εμμένουσα διάρροια. Πιθανόν να είναι σύμπτωμα πάθησης 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 ανεπιθύμητη ενέργεια που συνδέεται με το *Clostridium difficile* μπορεί να ευνοηθεί από τη στάση των κοπράνων.

- Λιδοκαΐνη

(βλ. κεφ. 4.3. «Αντενδείξεις»).

#### ▪ Προφυλάξεις

- Ταχύτητα χορήγησης των ενδοφλεβίων ενέσεων

(βλ. «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. κεφ. 4.2. «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

- Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Απαιτείται προσοχή όταν η κεφοταξίμη συγχորηγείται 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 φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

- *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα*

Η προβενεσίδα 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 για την ανθρώπινη κύηση και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια αυτής.

**Γαλουχία:** Καθώς η κεφοταξίμη διαπερνά στο μητρικό γάλα θεωρείται αναγκαία η διακοπή είτε της γαλουχίας είτε της αγωγής της μητέρας.

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

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

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- **Αναφυλακτικές αντιδράσεις**

Σπάνια μπορεί να παρουσιασθεί αγγειακό οίδημα, βρογχόσπασμος, κακουχία, που πιθανόν να οδηγήσει σε shock (βλ. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες 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 αντιβιοτικά ευρέως 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 μπορεί να εμφανισθεί με αντιβιοτικά είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται στο *Clostridium difficile*) (βλ. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

- **Ήπαρ**

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, LDH, γάμμα-GT ή/και αλκαλική φωσφατάση) ή/και 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 ή συχνότερα είναι ασυμπτωματική.

Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα (ορισμένες φορές με ίκτερο).

- **Αιμοποιητικό**

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά της β-λακτάμης, είναι 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, πυουρία, δυσουρικά ενοχλήματα, αιματουρία. Σπάνια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Έχει παρατηρηθεί μείωση της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση της κρεατινίνης) με αντιβιοτικά της ίδιας ομάδας, ιδιαίτερα όταν συγχρηγοούνται 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. «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 της 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 εκ λάθους 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.

**Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 779 3777**

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός ATC : J01DA10**

#### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:**

Η κεφοταξίμη είναι μία 2-aminothiazolyl κεφαλοσπορίνη, αντιβιοτικό για παρεντερική 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*

*Klebsiela 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 στη 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*

Αρνητικά (-) κατά *Gram* αναερόβια

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:**

•**Ενήλικες**

Μετά από μια ενδοφλέβια χορήγηση 1g για 5 λεπτά, η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 100 µg/ml μετά από 5 λεπτά. Η ίδια δόση του 1g χορηγούμενη ενδομυϊκώς εμφανίζει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 20-30 µg/ml μετά από ½ ώρα.

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

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

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

Περίπου 90% της χορηγηθείσης 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 αυτά 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 στοιχεία ασφάλειας:**

Σε πειράματα σε ζώα, η οξεία τοξικότητα της κεφοταξίμης είναι χαμηλή με τιμή LD<sub>50</sub> 10g/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ποντίκια και αρουραίους. Η τοξικότητα σ' αυτά τα είδη ήταν ακόμη χαμηλότερη όταν χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκώς, υποδορίως ή ενδομυϊκώς. Σε σκύλους, η LD<sub>50</sub> ήταν μεγαλύτερη από 1,5g/kg.

Μελέτες υποξείας τοξικότητας διεξήχθησαν σε αρουραίους και σκύλους όπου χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μέχρι 300mg/kg/ημέρα υποδορίως σε αρουραίους για 13 εβδομάδες και 1500mg/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 σ' 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 στην 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος των εκδόχων:**

Δεν περιέχονται.

### **6.2. Ασυμβατότητες:**

Η κεφοταξίμη 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 1g/250ml 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%, Rheomactodex 10%.

### **6.3. Διάρκεια ζωής:**

**Τελικό προϊόν (στείρα σκόνη):** 24 μήνες για προϊόν διατηρημένο σύμφωνα με τις οδηγίες.

#### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:**

**Τελικό προϊόν (στείρα σκόνη):** Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**Ανασυσταμένο διάλυμα κεφοταξίμης:** Μετά την ανασύσταση να φυλάσσεται για 24 ώρες σε θερμοκρασία 4°C (ψυγείο).

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

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο με λευκωπή σκόνη και περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος..

#### **6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:**

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 ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **NORMA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.**

Μενάνδρου 54, 10431 ΑΘΗΝΑ

Τηλ.: 210 52.22.282 Φαξ: 210 52. 41.368

e-mail: [info@normahellas.gr](mailto:info@normahellas.gr)

<http://www.normahellas.gr>

### **8. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ**

ΦΑΜΑΡ ΑΒΕ

(ΕΡΓ. Δ') ΑΥΛΩΝΑΣ

48<sup>ον</sup> Χιλ. Αθηνών - Λαμίας

19011 Αυλώνα

REMEDINA A.B.E.E.

Γούναρη 23,

134 51 Καματερό Αττικής

Ελλάδα

### **9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**LETYNOL® 1g/vial pd.inj.sol. i.v.:** 29640/13-08-09

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

24-5-91

### **11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Δεκέμβριος 2009 (Σύμφωνα με την εγκύκλιο ΕΟΦ 84495/26-11-2009).

NORMA ΕΛΛΑΣ Α.Ε

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.

Τηλ. 210 52.22.282 Φαξ 210 52.41.368

email: [info@normahellas.gr](mailto:info@normahellas.gr), [http:// www.normahellas.gr](http://www.normahellas.gr)



