

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### SEPTAX®

#### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SEPTAX®

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε φιαλίδιο περιέχει Ceftazidime pentahydrate που αντιστοιχεί σε 1g ή 2g Ceftazidime (κεφταζιδίμη).

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοιμώξεις από στελέχη ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς καθώς και στις αμινογλυκοσίδες.

- Σοβαρές λοιμώξεις π.χ. σηψαιμία, βακτηραιμία, περιτονίτιδα, μηνιγγίτιδα, λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και λοιμώξεις σε ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας π.χ. επιμολυσμένα εγκαύματα.
- Λοιμώξεις αναπνευστικού συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών λοιμώξεων σε ασθενείς με κυστική ίνωση.
- Ωτο-ρινο-λαρυγγολογικές λοιμώξεις.
- Λοιμώξεις ουροποιητικού.
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων.
- Λοιμώξεις γαστρεντερικού, χοληφόρων και κοιλίας.
- Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων.
- Λοιμώξεις που σχετίζονται με αιμο- και περιτονο-διύλιση και με τη συνεχή φορητή περιτοναϊκή διύλιση (CAPD).
- Λοιμώξεις γυναικολογικές συμπεριλαμβανομένης της ενδομητρίτιδας, της πυελίτιδας και άλλες λοιμώξεις του γυναικείου γεννητικού συστήματος.
- Προεγχειρητική προφύλαξη, όταν μελέτες στο νοσοκομείο έχουν δείξει αντοχή των νοσοκομειακών στελεχών σε κεφαλοσπορίνες α' & β' γενεάς.

Για να καθορισθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός που προκαλεί τη λοίμωξη καθώς και η ευαισθησία του στην κεφταζιδίμη, πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες μικροβιακές καλλιέργειες και δοκιμές ευαισθησίας. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει πριν γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ευαισθησίας. Ανάλογα με τα ευρήματα προσαρμόζεται και η αντιμικροβιακή αγωγή.

Η κεφταζιδίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις διαπιστωμένης ή πιθανής σηψαιμίας.

Η κεφταζιδίμη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά, όπως οι αμινογλυκοσίδες, η βανκομυκίνη και η κλινδαμυκίνη, σε σοβαρές και απειλητικές λοιμώξεις για τη ζωή και σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή. Όταν ενδείκνυται συνδυασμένη αγωγή πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες χορήγησης (όπως

αναγράφονται στην επισήμανση) όλων των αντιβιοτικών. Η δοσολογία εξαρτάται από τη σοβαρότητα της λοίμωξης και από την κατάσταση του ασθενούς.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η δοσολογία εξαρτάται από τη σοβαρότητα, την ευαισθησία, τη θέση και το είδος της λοίμωξης και από την ηλικία και τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς.

**Ενήλικοι:** 1-2g κάθε 8 ή 12 ώρες ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Σε λοιμώξεις του ουροποιητικού και λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις 500mg ή 1g κάθε 12 ώρες.

Στις περισσότερες λοιμώξεις 1g ανά 8ωρο ή 2g ανά 12ωρο.

Σε πολύ σοβαρές λοιμώξεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με ανοσολογική καταστολή συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ουδετεροπενία 2g ανά 8ωρο.

Στους ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση που έχουν πνευμονικές λοιμώξεις από ψευδομονάδα 100-150mg/kg βάρους σώματος την ημέρα, διηρημένα σε 3 δόσεις την ημέρα.

**Βρέφη και παιδιά μεγαλύτερα των 2 μηνών:** 30-100mg/kg βάρους σώματος την ημέρα διηρημένα σε 2-3 δόσεις.

Δοσολογία μέχρι 150mg/kg βάρους σώματος την ημέρα (μέγιστη δόση 6g την ημέρα) διηρημένη σε τρεις δόσεις είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε παιδιά με ανοσολογική καταστολή που έχουν κάποια λοίμωξη είτε παιδιά με κυστική ίνωση ή μηνιγγίτιδα.

**Νεογνά μέχρι 2 μηνών:** 25-60mg/kg βάρους σώματος την ημέρα διηρημένα σε δύο δόσεις. Στα νεογνά η ημιπερίοδος ζωής της κεφταζιδίμης στον ορό μπορεί να είναι 3-4 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ενηλίκων.

**Χρήση σε υπερήλικες:** Σε οξείες καταστάσεις υπερηλικών ασθενών λόγω μειωμένης κάθαρσης της κεφταζιδίμης, η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 3g, ιδιαίτερα σε υπερήλικες άνω των 80 ετών.

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

**Νεφρική ανεπάρκεια:** Η κεφταζιδίμη απεκκρίνεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς. Γι' αυτό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται η μείωση της δοσολογίας.

Αρχικά χορηγείται 1g κεφταζιδίμης. Οι δόσεις συντήρησης εξαρτώνται από το βαθμό σπειραματικής διήθησης.

##### Συνιστώμενες συντηρητικές δόσεις της κεφταζιδίμης σε νεφρική ανεπάρκεια

Κάθαρση κρεατινίνης ml/λεπτό	Κατά προσέγγιση κρεατινίνη του ορού (mmol/l) (mg/dl)	Συνιστώμενη δοσολογία της κεφταζιδίμης σε γραμμάρια	Συχνότητα δοσολογίας σε ώρες
> 50	<150	Κανονική δοσολογία	
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1,0	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1,0	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις η κάθε δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 50% ή να αυξάνεται η συχνότητα της δοσολογίας. Σ' αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται οι στάθμες του ορού ώστε να μην υπερβαίνουν τα 40mg/l.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο ακόλουθος τύπος (εξίσωση Cockcroft), προκειμένου να

υπολογισθεί η κάθαρση κρεατινίνης. Η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να αντιπροσωπεύει τη σταθερή κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

**Άρρενες:**

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης:} = \frac{\text{Βάρος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία})}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}}$$

**Θήλεις:** = 0,85 x (τιμή άρρενος)

Στα παιδιά η κάθαρση της κρεατινίνης θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την επιφάνεια ή τη μάζα του σώματος και σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας η δοσολογία να μειώνεται όπως στους ενήλικες.

**Αιμοδιύλιση**

Η ημιπερίοδος ζωής της κεφταζιδίμης στον ορό κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης κυμαίνεται από 3-5 ώρες. Η κατάλληλη συντηρητική δόση της κεφταζιδίμης πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από κάθε αιμοδιύλιση σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα.

**Περιτοναϊκή διύλιση**

Η κεφταζιδίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί περιτοναϊκής διύλισης και επί συνεχούς φορητής περιτοναϊκής διύλισης (CAPD).

Παράλληλα με την ενδοφλέβια χορήγηση η κεφταζιδίμη μπορεί να αναμιχθεί και με το υγρό διύλισης (συνήθως 125-250mg για κάθε 2 λίτρα υγρού διύλισης).

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια επί συνεχούς αρτηριοφλεβικής αιμοδιύλισης ή υψηλής ροής αιμοκάθαρσης σε μονάδες εντατικής θεραπείας, χορηγείται 1g ημερησίως είτε εφάπαξ είτε σε διηρημένες δόσεις.

Σε αιμοκάθαρση χαμηλής ροής εφαρμόζεται η συνιστώμενη δοσολογία επί νεφρικής ανεπάρκειας.

Για ασθενείς με φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση και φλεβοφλεβική αιμοδιάλυση, ακολουθείστε την προτεινόμενη δοσολογία στους παρακάτω πίνακες:

**Δοσολογικές οδηγίες για χορήγηση κεφταζιδίμης σε συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση**

Υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης σε ml/min)	Δόση συντήρησης (mg) για ρυθμό υπερδιήθησης (ml/min) <sup>a</sup>			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

<sup>a</sup> Η δόση συντήρησης να χορηγείται κάθε 12 h.

**Δοσολογικές οδηγίες για χορήγηση κεφταζιδίμης σε συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιάλυση**

Υπολειπόμενη νεφρική	Δόση συντήρησης (mg) για ρυθμό χορήγησης διαλυτικού μέσου <sup>a</sup>
----------------------	--

λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης σε ml/min)	1,0 lt/h			2,0 lt/h		
	Ρυθμός υπερδιήθησης (lt/h)			Ρυθμός υπερδιήθησης (lt/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

<sup>a</sup> Η δόση συντήρησης να χορηγείται κάθε 12 h.

**Τρόπος Χορήγησης** - Η κεφταζιδίμη μέχρι 1g/VIAL μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια ή με βαθιά ενδομυϊκή ένεση, σε μεγάλο μυ (όπως το άνω έξω τεταρτημόριο του γλουτού ή το πλευρικό τμήμα του μηρού). Η κεφταζιδίμη 2g/VIAL χορηγείται μόνο ενδοφλέβια.

**Ενδομυϊκή Χορήγηση** – Για ενδομυϊκή χορήγηση, θα πρέπει να γίνει ανασύσταση σε έναν από τους ακόλουθους συμβατούς διαλύτες: Αποστειρωμένο Ενέσιμο Νερό, 0,5% ή 1,0% ενέσιμη Υδροχλωρική Λιδοκαΐνη.

**Ενδοφλέβια Χορήγηση** – Σε ασθενείς με βακτηριακή σηψαιμία, βακτηριακή μηνιγγίτιδα, περιτονίτιδα ή άλλες σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, προτιμάται η ενδοφλέβια οδός χορήγησης. Η οδός αυτή προτιμάται επίσης σε ασθενείς εξασθενημένους λόγω υποσιτισμού, τραυματισμού ή χειρουργικής επέμβασης, διαβήτη, καρδιακής ανεπάρκειας ή καρκίνου, ιδιαίτερα εάν υπάρχει ή αναμένεται καταπληξία.

**Για συνεχή ή διακοπτόμενη ενδοφλέβια χορήγηση** το προϊόν κεφταζιδίμης θα πρέπει να ανασυσταθεί με αποστειρωμένο νερό. Ενέστε αργά το διάλυμα απευθείας στη φλέβα για χρονικό διάστημα άνω των 3-5 λεπτών μέσω των σωληνίσκων της συσκευής ενδοφλέβιας χορήγησης ενώ ο ασθενής λαμβάνει επίσης ένα από τα συμβατά ενδοφλέβια υγρά (βλέπε Παρ. 6.6, Οδηγίες Χρήσης, Συμβατότητα και Σταθερότητα).

### Προετοιμασία των Διαλυμάτων Κεφταζιδίμης

	Προστιθέμενη ποσότητα διαλύτη (ml)	Συγκέντρωση (κατά προσέγγιση) (mg/ml)
Ενδομυϊκή χορήγηση		
1 g	3,0	260
Ενδοφλέβια χορήγηση (bolus)		
1 g	10	90
2 g	10	170
Ενδοφλέβια έγχυση		
1 g	50	20
2 g	50*	40

\* Η προσθήκη του διαλύτη πρέπει να γίνεται σε δύο στάδια

Τα διαλύματα κεφταζιδίμης, όπως τα περισσότερα διαλύματα των β-λακταμικών αντιβιοτικών δεν θα πρέπει να αναμιγνύονται με διαλύματα αμινογλυκοσιδών, λόγω

πιθανής αλληλεπίδρασης. Εάν, ωστόσο, ενδείκνυται ταυτόχρονη θεραπεία με κεφταζιδίμη και μια αμινογλυκοσίδη, το καθένα από τα αντιβιοτικά αυτά θα πρέπει να χορηγηθεί σε διαφορετικές θέσεις του σώματος.

### 4.3 Αντενδείξεις

Η κεφταζιδίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην κεφταζιδίμη ή άλλες κεφαλοσπορίνες.

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

**Προσοχή:** Πριν αρχίσει η θεραπεία ο ασθενής πρέπει να ερωτάται για την ύπαρξη ιστορικού υπερευαισθησίας στην κεφταζιδίμη, κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνες ή άλλα φάρμακα. Η κεφταζιδίμη χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις τύπου I ή άμεσης υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη. Στην περίπτωση γνωστής αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες η αντένδειξη χορήγησης της κεφταζιδίμης είναι απόλυτη.

Αν συμβεί κάποια αλλεργική αντίδραση με την κεφταζιδίμη θα πρέπει να διακοπεί η χορήγησή της.

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας απαιτούν αδρεναλίνη, υδροκορτιζόνη, αντισταμινικό ή άλλα επείγοντα μέτρα.

Σύγχρονη χορήγηση μεγάλων δόσεων κεφαλοσπορινών με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα όπως αμινογλυκοσίδες ή ισχυρά διουρητικά (όπως η φουροσεμίδη) μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία.

Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι με τις συνιστώμενες δόσεις κεφταζιδίμης δεν πιθανολογείται τέτοιο πρόβλημα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η κεφταζιδίμη επηρεάζει δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις.

Η κεφταζιδίμη αποβάλλεται μέσω των νεφρών, γι' αυτό είναι απαραίτητο η δοσολογία του φαρμάκου να μειώνεται ανάλογα με το βαθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Σχεδόν με όλα τα ευρέος φάσματος αντιβιοτικά έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Για το λόγο αυτό σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια σχετιζόμενη με τη χρήση του αντιβιοτικού πρέπει να εξετασθεί η διάγνωση της πάθησης. Η κολίτις μπορεί να είναι ήπια, σοβαρή έως και απειλητική για τη ζωή. Ήπιες περιπτώσεις ανταποκρίνονται συνήθως στην απλή διακοπή του φαρμάκου. Μέτριες ή σοβαρές περιπτώσεις απαιτούν τη λήψη άλλων μέτρων.

Περιστασιακά έχουν αναφερθεί νευρολογικές συνέπειες π.χ. σπασμοί όταν η δοσολογία του φαρμάκου δε μειώθηκε ανάλογα (βλέπε δοσολογία σε μειωμένη νεφρική λειτουργία).

Όπως και με άλλα ευρέος φάσματος αντιβιοτικά η παρατεταμένη χρήση κεφταζιδίμης μπορεί να οδηγήσει στην υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών (όπως *Candida*, *Εντεροκόκκων*), η οποία μπορεί να απαιτήσει διακοπή της θεραπείας ή λήψη κατάλληλων μέτρων. Η επανειλημμένη εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς είναι βασική.

Όπως και με άλλες ευρέος φάσματος κεφαλοσπορίνες και πενικιλίνες ορισμένα αρχικά ευαίσθητα στελέχη ειδών *Εντεροβακτηριδίων* και *Serratia spp.* είναι δυνατόν να αναπτύξουν ανθεκτικότητα κατά τη διάρκεια θεραπείας με κεφταζιδίμη.

Γι' αυτό κατά τη διάρκεια θεραπείας τέτοιων λοιμώξεων, θα πρέπει να γίνεται κατά διαστήματα δοκιμασία ευαισθησίας.

Να λαμβάνεται υπόψη ότι η συνολική περιεκτικότητα σε νάτριο είναι 54mg (23mEq/g).

Οι κεφαλοσπορίνες μπορεί να σχετίζονται με πτώση της δράσης της προθρομβίνης. Ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι αυτοί με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, αυτοί που βρίσκονται σε κακή διατροφική κατάσταση ή που λαμβάνουν ισχυρή αντιμικροβιακή θεραπεία. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να ελέγχεται στους παραπάνω ασθενείς και να χορηγείται εξωγενώς βιταμίνη Κ.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σύγχρονη χορήγηση μεγάλων δόσεων κεφαλοσπορινών με νεφροτοξικά φάρμακα π.χ. αμινογλυκοσίδες ή ισχυρά διουρητικά (φουροσεμίδη) μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία (βλέπε ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εξ αιτίας της πιθανής νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών.

Η χλωραμφενικόλη ανταγωνίζεται *in vitro* την κεφταζιδίμη και άλλες κεφαλοσπορίνες.

Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη αν όμως απαιτηθεί σύγχρονη χορήγηση κεφταζιδίμης με χλωραμφενικόλη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα ανταγωνισμού.

##### Εργαστηριακές εξετάσεις:

Η κεφταζιδίμη δεν επηρεάζει τις ενζυματικές δοκιμασίες για τη γλυκοζουρία, μπορεί όμως να παρατηρηθεί μικρή επίδραση με τις μεθόδους αναγωγής του χαλκού (Benedict, Fehling, Clinitest).

Με τις κεφαλοσπορίνες έχει επίσης παρατηρηθεί θετικοποίηση της δοκιμασίας Coombs.

Η κεφταζιδίμη δεν επηρεάζει τον προσδιορισμό της κρεατινίνης με τα πικρικά αλκάλια.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### **Χρήση κατά την κύηση:**

Δεν υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις για προσβολή του εμβρύου ή για τερατογενετικές δράσεις που να αποδίδονται στην κεφταζιδίμη, αλλά όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα, η κεφταζιδίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τους πρώτους μήνες της κύησης. Η χρήση κατά την κύηση γίνεται μόνον εφόσον το αναμενόμενο όφελος υπερβαίνει σαφώς τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

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

Η κεφταζιδίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλές συγκεντρώσεις και χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες. Για να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ευαισθητοποίησης του βρέφους είναι προτιμότερο να διακοπεί ο θηλασμός.

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

Δεν αναμένεται επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων των ασθενών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η κεφταζιδίμη είναι γενικά καλά ανεκτή. Στις κλινικές μελέτες εμφανίσθηκε χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χορήγηση της κεφταζιδίμης. Συνηθέστερες ήταν τοπικές αντιδράσεις ύστερα από ενδοφλέβια ένεση, καθώς και αλλεργικές και γαστρεντερικές αντιδράσεις. Δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις τύπου δισουλφιράμης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών θεωρήθηκαν είτε ως συσχετιζόμενες με τη θεραπεία με

κεφαλαϊδίμη ή ήταν ασαφούς αιτιολογίας.

**Τοπικές,** αναφέρθηκαν σε ποσοστό <2% των ασθενών και ήταν φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα κατά την ενδοφλέβια χορήγηση, πόνος και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης κατά την ενδομυϊκή χορήγηση.

**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας,** αναφέρθηκαν σε ποσοστό 2% των ασθενών και ήταν κνησμός, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό και πυρετός. Επίσης άμεσες αντιδράσεις, οι οποίες γενικά εκδηλώθηκαν ως εξάνθημα ή/και κνησμός.

Πολύ σπάνια αναφέρθηκαν αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση περιλαμβανομένου του βρογχόσπασμου ή/και υπότασης.

Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, σπάνια έχει αναφερθεί πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

**Γαστρεντερικό σύστημα:** αναφέρθηκαν σε ποσοστό <2% και περιελάμβαναν διάρροια, ναυτία, έμετο, κοιλιακό πόνο, στοματίτιδα. Μετά από αγωγή με αντιβιοτικά μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας (βλέπε Παρ. 4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις) που συνδέεται με το *Clostridium difficile*.

**Ηπατοχολική οδός/πάγκρεας** υπερχολερυθριναιμία, πολύ σπάνια ίκτερος.

**Αντιδράσεις κεντρικού νευρικού συστήματος** (λιγότερο από 1%) περιελάμβαναν κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθήσεις, δυσγευσία. Με αρκετές κεφαλοσπορίνες, συμπεριλαμβανομένης της κεφαλαϊδίμης, αναφέρθηκαν περιπτώσεις νευρολογικών συμπτωμάτων όπως τρόμος, μυοκλονία, σπασμοί και εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, στους οποίους η δόση της κεφαλαϊδίμης δεν μειώθηκε ανάλογα.

**Ουροποιητικό σύστημα:** (<1%) καντιτίαση (συμπεριλαμβανομένης οξείας μυκητιάσεως του στοματικού βλεννογόνου) και κολπίτιδα.

**Αίμα:** σπάνιες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.

**Μεταβολή τιμών εργαστηριακών εξετάσεων** οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με την κεφαλαϊδίμη ήταν παροδικές και περιελάμβαναν ηωσινοφιλία, θετική αντίδραση Coombs χωρίς αιμόλυση, θρομβοκυττάρωση και μικρές αυξήσεις των τιμών ενός ή περισσότερων ηπατικών ενζύμων: SGOT, SGPT, LDH και αλκαλικής φωσφατάσης. Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται παροδικές αυξήσεις των τιμών της ουρίας του αίματος, του αζώτου αίματος (BUN), και/ή της κρεατινίνης του ορού. Πολύ σπάνια παρατηρήθηκαν παροδική λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοκυτοπενία και λεμφοκυττάρωση.

Η εμφάνιση σε ποσοστό 5% θετικής δοκιμασίας Coombs κατά τη χρήση της κεφαλαϊδίμης μπορεί να σχετίζεται με τη συμβατότητα του αίματος.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

**Σημεία και Συμπτώματα** – Τα τοξικά σημεία και συμπτώματα ύστερα από λήψη υπερβολικής δόσης κεφαλαϊδίμης μπορεί να περιλαμβάνουν άλγος, φλεγμονή και φλεβίτιδα στην περιοχή της ενέσεως.

Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων παραντερικά χορηγούμενων κεφαλοσπορινών μπορεί να προκαλέσει ζάλη, παραισθήσεις και κεφαλαλγίες. Ύστερα από λήψη υπερβολικής δόσης μερικών κεφαλοσπορινών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία, όπου είναι δυνατόν να παρατηρηθεί συσσώρευση του φαρμάκου, μπορεί να παρατηρηθούν σπασμοί

Στις εργαστηριακές διαταραχές που εμφανίζονται ύστερα από λήψη υπερβολικής δόσης, περιλαμβάνονται άνοδος των τιμών κρεατινίνης, BUN, των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης, θετική δοκιμασία Coombs, θρομβοκύττωση, θρομβοκυτοπενία,

ηωσινοφιλία, λευκοπενία και παράταση του χρόνου προθρομβίνης.

Η υποδόρια μέση θανατηφόρος δόση σε επίμυς και μυς, ήταν από 5,8 έως 20 g/kg και η ενδοφλέβια μέση θανατηφόρος δόση σε κουνέλια ήταν >2 g/kg.

**Αντιμετώπιση** – Για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο λήψης υπερβολικής δόσης από πολλά φάρμακα, αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων ή/και ασυνήθιστης φαρμακοκινητικής στον ασθενή σας.

Διατηρείστε ανοικτούς τους αεραγωγούς του ασθενούς και υποστηρίξτε τον αερισμό και τη διατήρηση οδού ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκων. Παρακολουθήστε με μεγάλη προσοχή και διατηρείστε εντός αποδεκτών ορίων, τα ζωτικά σημεία του ασθενούς, τα αέρια αίματος, τους ηλεκτρολύτες του ορού κλπ. Η απορρόφηση των φαρμάκων από τη γαστρεντερική οδό μπορεί να ελαττωθεί με τη χορήγηση ενεργού άνθρακα, ο οποίος σε πολλές περιπτώσεις είναι αποτελεσματικότερος της πρόκλησης εμέτου ή της πλύσης. Προτιμήστε τον ενεργό άνθρακα ή το συνδυασμό με την κένωση του στομάχου. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση άνθρακα μπορεί (μετά από κάποιο χρονικό διάστημα) να επιταχύνει την απέκκριση ορισμένων φαρμάκων τα οποία έχουν ήδη απορροφηθεί. Προστατεύστε την αεροφόρο οδό του ασθενούς κατά την κένωση του στομάχου ή τη χορήγηση άνθρακα.

Δεν έχει καθορισθεί το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπευτικής διούρησης, της αιμοδιύλισης ή της αιμοδιάχυσης με άνθρακα σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας της κεφταζιδίμης. (Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210 7793777)

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ATC: J01DA11

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η κεφταζιδίμη είναι ένα β-λακταμικό, ημισυνθετικό, ευρέος φάσματος αντιβιοτικό (κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς) για παρεντερική χορήγηση. Πρόκειται για τον πενταϋδρίτη του πυριδινίου, 1-[[7-[(2-αμινο-4-θειαζολο)[(1-καρβοξυ-1-μεθυλομεθοξυ)-ίμινο]-ακέτυλο]-αμινο]-2-καρβοξυ-8-οξο-θεια-1-αζαβικυκλο-[4.2.0] οκτο -2-εν-3-υλο]-μεθυλο]-υδροξείδιο, εσωτερικό άλας, [6R-[6a, 7b(Z)]]].

Οι *in vitro* δοκιμασίες δείχνουν ότι η κεφταζιδίμη έχει βακτηριοκτόνο δράση, αναστέλλοντας τα ένζυμα τα απαραίτητα για τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Η κεφταζιδίμη εμφανίζει *in vitro* δραστηριότητα έναντι ενός μεγάλου εύρους Gram-αρνητικών μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων στελεχών ανθεκτικών στη γενταμικίνη και άλλες αμινογλυκοσίδες. Επιπλέον, η κεφταζιδίμη έχει αποδειχθεί δραστική εναντίον Gram-θετικών μικροοργανισμών. Είναι ιδιαίτερα σταθερή στις περισσότερες, κλινικά σημαντικές, β-λακταμάσες, πλασμιδικές ή χρωμοσωμικές, τις οποίες παράγουν οι Gram-αρνητικοί ή Gram-θετικοί μικροοργανισμοί και είναι κατά συνέπεια δραστική εναντίον πολλών στελεχών ανθεκτικών στην αμπικιλίνη και άλλες κεφαλοσπορίνες.

Η κεφταζιδίμη έχει αποδειχθεί δραστική εναντίον των ακολούθων μικροοργανισμών σε *in vitro* δοκιμασίες και σε κλινικές λοιμώξεις:

### **Gram-Αρνητικοί Μικροοργανισμοί**

- *Pseudomonas spp.* (συμπεριλαμβανομένης της *Pseudomonas aeruginosa*)
- *Klebsiella spp.* (συμπεριλαμβανομένης της *Klebsiella pneumoniae*)
- *Proteus mirabilis*



- *Proteus vulgaris*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter spp.* (συμπεριλαμβανομένων των *Enterobacter cloacae* και *Enterobacter aerogenes*)
- *Citrobacter spp.* (συμπεριλαμβανομένων των *Citrobacter freundii* και *Citrobacter diversus*)
- *Serratia spp.*
- *Haemophilus influenzae*, συμπεριλαμβανομένων στελεχών ανθεκτικών στην αμπικιλίνη
- *Neisseria meningitides*
- 

#### **Gram-Θετικοί Μικροοργανισμοί**

- *Staphylococcus aureus* (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν και των στελεχών που δεν παράγουν πενικιλινάση)
- *Streptococcus pyogenes* (β-αιμολυτικών Στρεπτοκόκκων ομάδας A)
- *Streptococcus agalactiae* (Στρεπτόκοκκοι ομάδας B)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus mitis*

#### **Αναερόβιοι μικροοργανισμοί**

*Bacteroides spp.* (ΣΗΜΕΙΩΣΗ: πολλά στελέχη *Bacteroides fragilis* είναι ανθεκτικά).

Παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως η κλινική αποτελεσματικότητα, η κεφταζιδίμη έχει επιδείξει επίσης *in vitro* δραστηριότητα εναντίον των ακολούθων μικροοργανισμών:

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Morganella morganii* (παλαιότερα *Proteus morganii*)
- *Providencia spp.* (συμπεριλαμβανομένου του *Providencia rettgeri*, παλαιότερα *Proteus rettgeri*)
- *Acinetobacter spp.*
- *Salmonella spp.*
- *Clostridium spp.* (δεν συμπεριλαμβάνεται το *Clostridium difficile*)
- *Peptococcus spp.*
- *Peptostreptococcus spp.*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Shigella spp.*

Έχει αποδειχθεί πως *in vitro* η κεφταζιδίμη και οι αμινογλυκοσίδες έχουν συνεργική δράση έναντι ορισμένων στελεχών *P. aeruginosa* και *Enterobacteriaceae*. Επίσης, *in vitro* η κεφταζιδίμη και η καρβενικιλίνη έχουν εμφανίσει συνεργική δράση εναντίον της *P. aeruginosa*.

Η κεφταζιδίμη δεν είναι δραστική *in vitro* έναντι Σταφυλοκόκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη, του *Enterococcus faecalis* (παλαιότερα *Streptococcus faecalis*) και πολλών άλλων εντεροκόκκων, της *Listeria monocytogenes*, του *Campylobacter spp.* ή του *Clostridium difficile*.

## Έλεγχος Ευαισθησίας

### α) Δοκιμές Ευαισθησίας – Τεχνικές Διάχυσης

Ποσοτικές μέθοδοι οι οποίες απαιτούν καταμέτρηση της διαμέτρου της ζώνης αναστολής αποτελούν τις ακριβέστερες εκτιμήσεις για την ευαισθησία των αντιβιοτικών. Μια τέτοια διαδικασία έχει χρησιμοποιηθεί με δίσκους, προκειμένου να δοκιμασθεί η ευαισθησία στην κεφταζιδίμη.

Οι αναφορές σχετικά με τα εργαστηριακά αποτελέσματα προτυποποιημένων δοκιμών ευαισθησίας μεμονωμένου δίσκου (standard single-disk susceptibility test) χρησιμοποιώντας ένα δίσκο με 30 μg κεφταζιδίμης, θα πρέπει να ερμηνευθούν σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια:

Διάμετρος ζώνης (mm)	Ερμηνεία
≥18	(E) Ευαίσθητο
15-17	(ME) Μέτρια ευαίσθητο
≤14	(A) Ανθεκτικό

Η ένδειξη «ευαίσθητο» υποδηλώνει ότι η ανάπτυξη του παθογόνου μικροοργανισμού αναστέλλεται από τη γενικά επιτυγχανόμενη συγκέντρωση αντιβιοτικού στο αίμα. Η ένδειξη «μέτρια ευαίσθητο» είναι ενδεικτική του γεγονότος ότι οι ανασταλτικές συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού μπορεί να επιτευχθούν με τη χορήγηση υψηλών δόσεων ή όταν η λοίμωξη περιορίζεται σε ιστούς και σωματικά υγρά (π.χ. στα ούρα), όπου επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού. Η ένδειξη «ανθεκτικό» είναι ενδεικτική του γεγονότος ότι οι επιτυγχανόμενες συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού είναι απίθανο να είναι ανασταλτικές και ότι πρέπει να επιλεγεί κάποια άλλη θεραπευτική αγωγή.

Οι τυποποιημένες διαδικασίες απαιτούν τη χρήση μικροοργανισμών εργαστηριακού ελέγχου. Ο δίσκος των 30 μg κεφταζιδίμης πρέπει να δώσει τις ακόλουθες διαμέτρους ζώνης:

Οργανισμός	Διάμετρος ζώνης (mm)
E. Coli ATCC 25922	25-32
P. aeruginosa ATCC 27853	22-29
S. aureus ATCC 25923	16-20

### β) Τεχνικές Αραίωσης

Για τον καθορισμό της MIC (Minimal Inhibitory Concentration – Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση) της κεφταζιδίμης μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι συνιστώμενες από την NCCLS μέθοδοι αραίωσης σε άγαρ ή ζωμό. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας της MIC πρέπει να ερμηνευθούν με βάση τα ακόλουθα κριτήρια:

MIC (μg/ml)	Ερμηνεία
<16	(E) Ευαίσθητο
16-64	(ME) Μέτρια ευαίσθητο
≥64	(A) Ανθεκτικό

Ο μικροοργανισμός παρουσιάζει ευαισθησία στην κεφταζιδίμη εάν η τιμή MIC δεν

είναι >16 µg/ml. Θεωρείται πως οι μικροοργανισμοί είναι ανθεκτικοί εάν το MIC είναι ≥64 µg/ml.

Μικροοργανισμοί με τιμή MIC <64 µg/ml αλλά >16 µg/ml αναμένεται πως θα είναι ευαίσθητοι εάν χρησιμοποιηθούν υψηλές δόσεις ή εάν η λοίμωξη περιορίζεται σε ιστούς και σωματικά υγρά (π.χ. ούρα) όπου παρατηρούνται υψηλά επίπεδα αντιβιοτικού.

Όπως και στις τυποποιημένες τεχνικές διάχυσης, οι τεχνικές αραίωσης απαιτούν τη χρήση μικροοργανισμών εργαστηριακού ελέγχου. Η τυποποιημένη σκόνη κεφταζιδίμης πρέπει να δίνει τις ακόλουθες τιμές MIC:

Οργανισμός	Εύρος MIC (µg/mL)
E. Coli ATCC 25922	0,125-0,5
S. aureus ATCC 29213	4-16
P. aeruginosa ATCC 27853	0,5-2

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης κεφταζιδίμης 500 mg ή 1 g για διάστημα μεγαλύτερο των 5 λεπτών, σε υγιείς ενήλικες άρρενες εθελοντές, οι μέσες ανώτερες συγκεντρώσεις στον ορό ήταν 45 mg/l και 90 mg/l αντιστοίχως. Ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση δόσεων κεφταζιδίμης 500mg, 1g και 2g για διάστημα μεγαλύτερο από 20 έως 30 λεπτά σε υγιείς άρρενες εθελοντές, οι μέσες ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό ήταν 42, 69 και 170 mg/l αντίστοιχα.

Οι μέσες συγκεντρώσεις στον ορό ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση δόσεων 500 mg, 1g και 2g, στους ίδιους εθελοντές για διάστημα άνω των 8 ωρών, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

### Συγκεντρώσεις κεφταζιδίμης στον ορό

Δοσολογία κεφταζιδίμης (ενδοφλέβια)	Συγκεντρώσεις στον ορό (mg/l)				
	½ ώρα	1 ώρα	2 ώρες	4 ώρες	8 ώρες
500 mg	42	25	12	6	2
1 g	60	39	23	11	3
2 g	129	75	42	13	5

Η απορρόφηση και αποβολή της κεφταζιδίμης ήταν ευθέως ανάλογες του μεγέθους της δόσης. Ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 1,9 ώρες. Λιγότερο από 10% της κεφταζιδίμης εμφάνισε σύνδεση με τις πρωτεΐνες και ο βαθμός σύνδεσης με τις πρωτεΐνες ήταν ανεξάρτητος από τη συγκέντρωση. Ύστερα από πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις 1g και 2g κάθε 8 ώρες για 10 ημέρες, δεν υπήρχαν ενδείξεις συσσώρευσης της κεφταζιδίμης στον ορό, σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ύστερα από ενδομυϊκή χορήγηση δόσεων κεφταζιδίμης 500mg και 1g σε υγιείς ενήλικες άρρενες εθελοντές, οι μέσες ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό σε περίπου 1 ώρα ήταν 17 mg/l και 39 mg/l αντιστοίχως. Οι συγκεντρώσεις στον ορό παρέμειναν άνω των 4 mg/l για 6 έως 8 ώρες ύστερα από την ενδομυϊκή χορήγηση δόσεων 500mg και 1g αντιστοίχως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κεφταζιδίμης στους εθελοντές αυτούς ήταν περίπου 2 ώρες.

Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της

κεφταζιδίμης σε ασθενείς που έλαβαν 2g ενδοφλεβίως ανά 8 ώρες επί 5 ημέρες. Για το λόγο αυτό, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, εκτός και εάν η νεφρική λειτουργία είναι επίσης βεβαρημένη.

Περίπου το 80-90% της ενδομυϊκής ή ενδοφλέβιας δόσης κεφταζιδίμης αποβάλλεται αμετάβλητη από τους νεφρούς σε διάρκεια άνω των 24 ωρών. Ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης 500mg ή 1g, περίπου το 50% της δόσης εμφανίστηκε στα ούρα στις πρώτες 2 ώρες ύστερα από τη χορήγηση.

Ένα άλλο ποσοστό 20% αποβλήθηκε 2 έως 4 ώρες ύστερα από τη χορήγηση και περίπου 12% της δόσης εμφανίστηκε στα ούρα 4 έως 8 ώρες αργότερα. Η αποβολή της κεφταζιδίμης από τους νεφρούς είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνισή της σε υψηλές συγκεντρώσεις στα ούρα.

Η μέση νεφρική κάθαρση της κεφταζιδίμης είναι περίπου 100 ml/min. Η κάθαρση πλάσματος, που υπολογίστηκε ότι είναι 115 ml/min, αποτελεί ένδειξη πλήρους αποβολής της κεφταζιδίμης από τη νεφρική οδό. Η χορήγηση προβενεσίδης πριν από τη χορήγηση κεφταζιδίμης δεν επιδρά στην αποβολή της κεφταζιδίμης. Αυτό είναι ένδειξη πως η κεφταζιδίμη αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση και δεν απεκκρίνεται ενεργά μέσω των νεφρικών σωληναρίων.

Δεδομένου ότι η κεφταζιδίμη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, ο χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό παρατείνεται σημαντικά σε ασθενείς με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία. Κατά συνέπεια, η δοσολογία για τους ασθενείς αυτούς πρέπει να προσαρμοσθεί (βλέπε παρ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης).

Θεραπευτικές συγκεντρώσεις της κεφταζιδίμης επιτυγχάνονται στους ακόλουθους ιστούς και σωματικά υγρά:

#### **Συγκέντρωση της κεφταζιδίμης στους Ιστούς και τα Σωματικά Υγρά**

<b>Ιστός ή Σωματικό Υγρό</b>	<b>Δόση/Οδός Χορήγησης</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Χρόνος λήψης δείγματος ύστερα από τη δόση</b>	<b>Μέσο επίπεδο στους ιστούς ή στα υγρά (mg/l)</b>
Ούρα	500mg ενδομυϊκά ή 2g ενδοφλεβίως	6 6	0-2 ώρες 0-2 ώρες	2.100 12.000
Χολή	2g ενδοφλεβίως	3	90 λεπτά	36,4
Υγρό αρθρικών κοιλοτήτων	2g ενδοφλεβίως	13	2 ώρες	25,6
Περιτοναϊκό υγρό	2g ενδοφλεβίως	8	2 ώρες	48,6
Πτύελα	1g ενδοφλεβίως	8	1 ώρα	9
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (φλεγμαινουσες μήνιγγες)	2g ανά 8 ώρες ενδοφλεβίως ή	5	120 λεπτά	9,8
	2g ανά 8 ώρες ενδοφλεβίως	6	180 λεπτά	9,4
Υδατοειδές υγρό	2g ενδοφλεβίως	13	1-3 ώρες	11
Υγρό φλυκταινών δέρματος	1g ενδοφλεβίως	7	2-3 ώρες	19,7
Λέμφος	1g ενδοφλεβίως	7	2-3 ώρες	23,4
Οστά	2g ενδοφλεβίως	8	0,67 ώρες	31,1
Καρδιακός μυς	2g ενδοφλεβίως	35	30-280 λεπτά	12,7

Δέρμα	2g ενδοφλεβίως	22	30-180 λεπτά	6,6
Σκελετικός μυς	2g ενδοφλεβίως	35	30-280 λεπτά	9,4
Μυομήτριο	2g ενδοφλεβίως	31	1-2 ώρες	18,7

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, Μεταλλαξιγένεση, Προβλήματα Γονιμότητας: Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα προκειμένου να αξιολογηθεί η δυνατότητα καρκινογένεσης. Μια δοκιμή σε μικροπυρήνες επίμυων και μια δοκιμή Ames είχαν αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μεταλλαξιγόνο δράση της κεφταζιδίμης.

Τερατογένεση: Μελέτες αναπαραγωγής έγιναν σε ποντίκια και αρουραίους και χορηγήθηκαν δόσεις έως και 40 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης δόσης. Δεν προκλήθηκε πρόβλημα στην κύηση ή βλάβη στο έμβρυο. Όμως δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Sodium carbonate anhydrous.

### 6.2 Ασυμβατότητες

Τα διαλύματα κεφταζιδίμης, όπως όλα τα διαλύματα των β-λακταμικών αντιβιοτικών, δεν θα πρέπει να προστεθούν σε διαλύματα αμινογλυκοσιδών λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης. Εάν, ωστόσο ενδείκνυται ταυτόχρονη θεραπεία κεφταζιδίμης και μίας αμινογλυκοσιδής το καθένα από τα αντιβιοτικά αυτά θα πρέπει να χορηγηθεί σε διαφορετικές περιοχές του σώματος (βλέπε επίσης παρ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης και παρ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλες φαρμακευτικές ουσίες).

Η κεφταζιδίμη είναι λιγότερο σταθερή στο ενέσιμο διάλυμα διττανθρακικού νατρίου απ' ότι στα άλλα ενέσιμα διαλύματα που χορηγούνται ενδοφλέβια. Γι' αυτό και το ανωτέρω διάλυμα δεν συνιστάται σαν διαλυτικό μέσο.

Καθίζηση έχει αναφερθεί όταν η βανκομυκίνη έχει προστεθεί σε διάλυμα μαζί με την κεφταζιδίμη. Γι' αυτό χρειάζεται προσοχή στη σύγχρονη χορήγησή τους.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , μακριά από το φως.

Μετά την ανασύσταση, 24 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$  ή 7 ημέρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ .

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα φιαλίδια της κεφταζιδίμης πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία κάτω των  $25^{\circ}\text{C}$ . Τα φιαλίδια της κεφταζιδίμης πρέπει να φυλάγονται μακριά από το φως.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο.

### 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Το χρώμα των διαλυμάτων κεφταζιδίμης κυμαίνεται από ανοικτό κίτρινο μέχρι κεχριμπαρένιο, ανάλογα με το διαλύτη και τη συγκέντρωση. Το pH των πρόσφατα ανασυσταμένων διαλυμάτων κυμαίνεται από 5,0 μέχρι 7,5.

Για ευκολία στη χρήση, θα πρέπει να ακολουθείτε τις ενδεικνυόμενες τεχνικές ανασύστασης που περιγράφονται παρακάτω.

### **Οδηγίες για την Ανασύσταση:**

#### **Για φιαλίδια 1g για ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια και 2g για ενδοφλέβια χορήγηση**

1. Ενέστε το διαλύτη και αναδεύστε καλά μέχρι πλήρους διαλύσεως.
2. Καθώς διαλύεται το αντιβιοτικό, απελευθερώνεται διοξειδίο του άνθρακα, δημιουργώντας πίεση εντός του φιαλιδίου. Το διάλυμα θα γίνει διαυγές εντός 1 έως 2 λεπτών.
3. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο και αποσυμπιέσατε πλήρως το έμβολο της σύριγγας πριν από την εισαγωγή της βελόνας.
4. Εισάγετε τη βελόνα στο πόμα του φιαλιδίου. Βεβαιωθείτε πως η βελόνα βρίσκεται εντός του διαλύματος και αναρροφήσατε το περιεχόμενο του φιαλιδίου με το συνήθη τρόπο. Η πίεση στο φιαλίδιο μπορεί να συμβάλλει στην εκκένωση.
5. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει φυσαλίδες διοξειδίου του άνθρακα, που πρέπει να αποβληθούν από τη σύριγγα πριν από την ένεση του φαρμάκου.

#### **Για φιαλίδια 1g και 2g για ενδοφλέβια κατά σταγόνα έγχυση:**

1. Εισαγωγή της βελόνας της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και έγχυση 10 ml διαλύτη.
2. Αφαίρεση της βελόνας και ανακίνηση του φιαλιδίου έως ότου επιτευχθεί ένα διαυγές διάλυμα.
3. Εισαγωγή μέσω του πώματος μίας βελόνας για την απελευθέρωση της εσωτερικής πίεσης.
4. Με τη βελόνα αυτή στη θέση της προστίθενται άλλα 40 ml διαλύτη. Αφαίρεση της βελόνας απελευθέρωσης του αερίου και της βελόνας της σύριγγας, ανακινείτε καλά το φιαλίδιο και διευθέτησή του για κατά σταγόνα έγχυση με το συνήθη τρόπο.

#### **Για συγκεντρώσεις κεφταζιδίμης μεταξύ 1mg/ml και 40mg/ml το SEPTAX είναι συμβατό με τα εξής ενδοφλέβια υγρά:**

0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου, M/6 διάλυμα γαλακτικού νατρίου, σύνθετο διάλυμα γαλακτικού νατρίου (διάλυμα Hartmann), 5% διάλυμα γλυκόζης, 0,225% διάλυμα χλωριούχου νατρίου και 5% γλυκόζης, 0,45% διάλυμα χλωριούχου νατρίου και 5% γλυκόζης, 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου και 5% γλυκόζης, 0,18% διάλυμα χλωριούχου νατρίου και 4% γλυκόζης, 10% διάλυμα γλυκόζης, Dextran 40 διάλυμα 10% σε 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου, Dextran 40 διάλυμα 10% σε 5% διάλυμα γλυκόζης, Dextran 70 διάλυμα 6% σε 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου, Dextran 70 διάλυμα 6% σε 5% διάλυμα γλυκόζης.

**Για συγκεντρώσεις κεφταζιδίμης μεταξύ 0,05% mg/ml και 0,25% mg/ml το SEPTAX είναι συμβατό με υγρό για περιτοναϊκή διύλιση (Γαλακτικό), διάλυμα Όταν γίνεται ανασύσταση για ενδομυϊκή χορήγηση χρησιμοποιείται διάλυμα 0,5% ή 1% υδροχλωρικής λιδοκαΐνης.**

**Όταν η κεφταζιδίμη αναμειγνύεται σε πυκνότητα 4 mg/ml με άλλο φάρμακο, τότε και τα δύο φάρμακα διατηρούν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα όπως:**  
Υδροκορτιζόνη (υδροκορτιζόνη νατριοφωσφορική) 1 mg/ml σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου ή 5% γλυκόζης,  
κεφουροξίμη (νατριούχος κεφουροξίμη), 3 mg/ml σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου,

κλοξακιλλίνη (νατριούχος κλοξακιλλίνη) 4 mg/ml σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου,  
ηπαρίνη 10 μονάδες/ml ή 50 μονάδες/ml σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου,  
χλωριούχο κάλιο 10 mEq/λίτρο ή 40 mEq/λίτρο σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου.

Σημείωση: Το διάλυμα, ο περιέκτης και τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να εξετάζονται οπτικώς για τυχόν ύπαρξη αιωρούμενων σωματιδίων.

Για να διατηρηθεί η αποστείρωση του φαρμάκου, είναι απαραίτητο η βελόνα απελευθέρωσης του αερίου να μην εισάγεται μέσω του πώματος του φιαλιδίου πριν τη διάλυση του φαρμάκου.

#### **6.7 Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας**

**ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.**, Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111

#### **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

44464/15-10-2008 & 44466/15-10-2008

#### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

15-10-2008

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

15-9-2004