

????????? ??? ?????????????????? ??? ?????????? (SmPC)  
"MEDAXONE" (Ceftriaxone Sodium Trisquihydrate)

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**

MEDAXONE

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:**

Medaxone κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 1000mg/vial: Κάθε φιαλίδιο (vial) MEDAXONE περιέχει 1193 mg Ceftriaxone Sodium Trisquihydrate που αντιστοιχούν σε 1000 mg Ceftriaxone βάσης.

Medaxone κόνις για διάλυμα προς έγχυση 2000mg/vial: Κάθε φιαλίδιο (vial) MEDAXONE περιέχει 2386 mg Ceftriaxone Sodium Trisquihydrate που αντιστοιχούν σε 2000 mg Ceftriaxone βάσης.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:**

Medaxone 1000mg/vial: Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 1000 mg/vial (IV).

Medaxone 2000mg/vial: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 2000 mg/vial (IV).

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:**

Λοιμώξεις που προκαλούνται από παθογόνα μικρόβια ευαίσθητα στο Medaxone:

- Σηπτικό σύνδρομο
- Μηνιγγίτιδα
- Νόσος Lyme: τεκμηριωμένες περιπτώσεις σοβαρής προσβολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, της καρδιάς και των αρθρώσεων.
- Λοιμώξεις της κοιλιάς (περιτονίτιδα, λοιμώξεις των χοληφόρων οδών και του γαστρεντερικού σωλήνα).
- Λοιμώξεις των οστών, των αρθρώσεων, των μαλακών μορίων του δέρματος και των τραυμάτων.
- Λοιμώξεις σε ασθενείς με μειωμένη αντίδραση από το ανοσοποιητικό

(ανοσοκατασταλμένοι) σε συνδυασμό με άλλες ομάδες αντιβιοτικών όπως π.χ. αμινογλυκοσίδες.

- Λοιμώξεις των νεφρών και των ουροφόρων οδών.
- Λοιμώξεις των αναπνευστικών οδών, ιδιαίτερα οι πνευμονίες, καθώς και οι ΩΠΛ/κές λοιμώξεις.
- Λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβανομένης και της γονόρροιας.
- Προεγχειρητική προφύλαξη, όταν μελέτες στο νοσοκομείο έχουν δείξει αντοχή των νοσοκομειακών στελεχών στις κεφαλοσπορίνες Α' και Β' γενεάς.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**

### Συνήθης δοσολογία:

*Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών:*

Η συνήθης δοσολογία είναι 1 – 2 g Medaxone χορηγούμενα μια φορά την ημέρα (κάθε 24 ώρες). Σε σοβαρές περιπτώσεις, ή σε λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς μέτριας ευαισθησίας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 4 g ημερησίως διηρημένα σε δύο δόσεις.

### *Διάρκεια θεραπείας*

Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου. Όπως συμβαίνει με την αντιμικροβιακή θεραπεία γενικά, η χορήγηση Medaxone πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 48-72 ώρες μετά την πτώση του πυρετού στον ασθενή ή μετά από αποδεδειγμένη αρνητικοποίηση των καλλιεργιών.

### *Συνδυασμένη θεραπεία:*

Η συνεργική δράση μεταξύ Medaxone και αμινογλυκοσιδών έχει επιδειχθεί με πολλά Gram αρνητικά μικρόβια κάτω από πειραματικές συνθήκες. Αν και δεν είναι πάντοτε δυνατόν να προβλεφθεί η συνεργική δράση τέτοιων συνδυασμών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σοβαρές μικροβιακές λοιμώξεις, όπου απειλείται η ζωή. Εξαιτίας της φυσικής ασυμβατότητας, τα δύο φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται χωριστά στις συνιστώμενες δόσεις.

### *Μέθοδος χορήγησης*

Κατά γενικό κανόνα τα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την παρασκευή τους.

Τα ανασυσταμένα διαλύματα διατηρούν τη φυσική και χημική τους σταθερότητα για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (ή 24 ώρες σε ψυγείο στους 2 – 8°C). Το χρώμα τους κυμαίνεται από ανοικτό ως σκούρο κίτρινο, που εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το χρόνο φύλαξης. Αυτό το χαρακτηριστικό της δραστηκής είναι άνευ σημασίας όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ανοχή του φαρμάκου.

*Ενδομυϊκή ένεση:* Για ενδομυϊκή ένεση, 1 g Medaxone διαλύεται σε 3,5 ml διαλύματος υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 1% και ενίεται βαθιά στο σώμα ενός σχετικά μεγάλου μύος. Συνιστάται να μην ενίεται ποσότητα μεγαλύτερη του 1 g στο ίδιο μέρος.

Το διάλυμα που περιέχει λιδοκαΐνη δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται ενδοφλέβια.

*Ενδοφλέβια ένεση:* Για την ενδοφλέβια ένεση διαλύουμε 1g Medaxone σε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα. Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται σε διάστημα 2 – 4 λεπτών.

*Ενδοφλέβια έγχυση:* Η έγχυση πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά. Για την ενδοφλέβια έγχυση διαλύουμε 2 g Medaxone σε 40 ml από ένα από τα ακόλουθα, άνευ ασβεστίου, διαλύματα για έγχυση: χλωριούχο νάτριο 0,9%, διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45% + γλυκόζης 2,5%, γλυκόζη 5%, γλυκόζη 10%, δεξτράνη 6% σε γλυκόζη 5%, εγχύσεις υδροξυαιθυλικού αμύλου 6 – 10%, στείρου ύδατος για ενέσιμα. Τα διαλύματα του Medaxone δεν πρέπει να αναμιγνύονται με διαλύματα που περιέχουν άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα ή με άλλους διαλύτες εκτός από αυτούς που προαναφέρθηκαν, δεδομένου ότι είναι δυνατόν να υπάρχει ασυμβατότητα.

*Διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο*

Διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο (π.χ. διαλύματα Hartman ή διάλυμα Ringer's) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση της κεφτριαξόνης ή για την περαιτέρω αραιώση φιαλιδίου το οποίο έχει ανασυσταθεί για ενδοφλέβια χορήγηση λόγω του ότι είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ίζημα. Η καθίζηση κεφτριαξόνης – ασβεστίου μπορεί επίσης να συμβεί όταν η κεφτριαξόνη αναμειχθεί με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο στον ίδιο ενδοφλέβιο καθετήρα. Επομένως, η κεφτριαξόνη και διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο δεν πρέπει να αναμιγνύονται ή να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 6.2).

### **Ιδιαίτερες δοσολογικές οδηγίες**

#### ***Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία***

Σε ασθενείς με ηπατική βλάβη, δεν είναι ανάγκη να μειωθεί η δοσολογία με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει ηπατική δυσλειτουργία.

#### ***Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία***

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, δεν είναι ανάγκη να μειωθεί η δοσολογία του Medaxone εφόσον δεν υπάρχει ηπατική δυσλειτουργία. Μόνο σε περιπτώσεις βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml ανά λεπτό) η δοσολογία του Medaxone δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g την ημέρα. Σε περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή συνυπάρχουσα νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης στο πλάσμα πρέπει να προσδιορίζονται σε τακτά διαστήματα και εάν είναι απαραίτητο η δόση πρέπει να προσαρμόζεται.

Σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιύλωση δε χρειάζεται συμπληρωματική δόση μετά το τέλος της. Όμως οι συγκεντρώσεις στον ορό πρέπει να ελέγχονται για να καθορίζεται εάν είναι απαραίτητες οι ρυθμίσεις της δοσολογίας, επειδή ο βαθμός απέκκρισης σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι μειωμένος.

### ***Ηλικιωμένοι***

Οι δόσεις που συνιστώνται για τους ενήλικες δεν χρειάζονται τροποποίηση σε γηριατρικούς ασθενείς.

## **Παιδιά**

*Νεογνά, βρέφη και παιδιά μέχρι 12 ετών*

Τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα συνιστώνται για χορήγηση μια φορά την ημέρα:

Νεογνά (μέχρι 14 ημερών): ημερήσια δόση 20-50 mg/kg. Η ημερήσια δόση να μην υπερβαίνει τα 50 mg/kg. Δεν είναι απαραίτητο να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ πρόωρων και βρεφών με πλήρη χρόνο κύησης.

Το Medaxone αντενδείκνυται σε νεογνά ( $\leq 28$  ημερών) εάν απαιτείται θεραπεία (ή αναμένεται να απαιτείται) με ενδοφλέβια διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένων συνεχών εγχύσεων που περιέχουν ασβέστιο, όπως η παρεντερική διατροφή εξαιτίας του κινδύνου καθίζησης κεφτριαξόνης – ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.3).

*Νεογνά, βρέφη και παιδιά (15 ημερών μέχρι 12 ετών):* ημερήσια δόση 20-80mg/kg.

Για παιδιά με βάρος 50 ή περισσότερων κιλών πρέπει να χρησιμοποιείται το σύνηθες δοσολογικό σχήμα του ενηλίκου.

Ενδοφλέβιες δόσεις  $\geq 50$  mg/kg σωματικού βάρους πρέπει να χορηγούνται με έγχυση σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών.

### **Μηνιγγίτιδα:**

Σε περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε βρέφη και παιδιά, η θεραπεία αρχίζει με δόσεις των 100 mg/kg (μέχρι το μέγιστο των 4g). Στη συνέχεια χορηγείται συνολική ημερήσια δόση 100 mg/kg (μέχρι το μέγιστο των 4 g ημερησίως διηρημένο σε 2 δόσεις). Από τη στιγμή που θα αναγνωριστούν οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί και η ευαισθησία τους, η δοσολογία μπορεί να μειωθεί αναλόγως. Η ελάχιστη διάρκεια της θεραπείας που έδειξε να είναι αποτελεσματική είναι:

*Neisseria meningitidis* 4 μέρες

*Haemophilus influenzae* 6 μέρες

*Streptococcus pneumoniae* 7 μέρες

Εντούτοις η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 7-14 ημέρες ανάλογα με το παθογόνο αίτιο.

### **LYME Borreliosis**

50 mg/kg μέχρι το ανώτερο 2g σε παιδιά και ενήλικες, χορηγούμενο μια φορά την ημέρα για 14 ημέρες.

**Γονόρροια** (στελέχη που παράγουν και στελέχη που δεν παράγουν πενικιλινάση)

Μια απλή ενδομυϊκή δόση 250 mg.

### **Προεγχειρητική προφύλαξη**

Μία μοναδική δόση των 1 – 2 g, ανάλογα με τον κίνδυνο λοίμωξης, χορηγούμενη 30 – 90 λεπτά πριν από την επέμβαση. Σε ορθοκολικές χειρουργικές επεμβάσεις, η ταυτόχρονη χορήγηση του Medaxone με ή χωρίς 5 – nitroimidazole, π.χ. ornidazole,

έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

### 4.3 Αντενδείξεις

Το Medaxone αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην κατηγορία των κεφαλοσπορινών. Ασθενείς που εμφανίζουν υπερευαισθησία στην πενικιλίνη μπορεί επίσης να είναι αλλεργικοί στο Medaxone.

Το Medaxone αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην κατηγορία των αντιβιοτικών β-λακτάμης.

Τα νεογνά με υπερχολερυθριναιμία και τα πρόωρα νεογνά δεν πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με κεφτριαξόνη. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η κεφτριαξόνη μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από τη δέσμευσή της με τη λευκωματίνη ορού και πιθανόν να εκδηλωθεί χολερυθρινική εγκεφαλοπάθεια.

Το Medaxone αντενδείκνυται σε:

- Πρόωρα νεογνένητα προσαρμοσμένης ηλικίας μέχρι 41 εβδομάδων (εβδομάδες κύησης + εβδομάδες μετά τη γέννηση).
- Πλήρους κύησης νεογνένητα (ηλικίας μέχρι 28 ημερών) με:
  - Ίκτερο, ή υποαλβουμιναιμία ή οξέωση λόγω του ότι οι παθήσεις αυτές επηρεάζουν δυσμενώς την ικανότητα σύνδεσης της χολερυθρίνης.
  - Εάν απαιτείται (ή αναμένεται να χρειασθεί) θεραπεία με ασβέστιο ή εγχύσεις που περιέχουν ασβέστιο λόγω του κινδύνου καθίζησης κεφτριαξόνης – ασβεστίου (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 6.2).

Αντενδείξεις στη λιδοκαΐνη πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν την ενδομυϊκή ένεση της κεφτριαξόνης, όταν η λιδοκαΐνη χρησιμοποιείται ως διαλύτης.

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

Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, αναφέρθηκαν επίσης αναφυλακτικές αντιδράσεις με αποτέλεσμα θάνατο, ακόμη και αν ένας ασθενής δεν είναι γνωστό εάν είναι αλλεργικός ή έχει εκτεθεί στο παρελθόν.

Κάθε γραμμάριο Medaxone περιέχει 3,6 mmol νατρίου. Να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

Έχει παρατηρηθεί αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν κεφαλοσπορίνες συμπεριλαμβανομένου του Medaxone. Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά αιμολυτικής αναιμίας, συμπεριλαμβανομένων θανάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ενήλικες και σε παιδιά. Εάν ο ασθενής αναπτύξει αναιμία ενώ λαμβάνει κεφτριαξόνη, η διάγνωση αναιμίας σχετιζόμενης με κεφαλοσπορίνες, πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο και να διακόπτεται η χρήση της κεφτριαξόνης μέχρι να προσδιοριστεί η αιτιολογία.

Η διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων των αντιβακτηριακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του Medaxone και μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από ήπια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα. Η θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες αλλάζει τη φυσιολογική χλωρίδα του παχέος εντέρου, το οποίο οδηγεί σε υπερανάπτυξη του *C. difficile*.

Το *C. difficile* παράγει τοξίνες A και B, οι οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη της CDAD. Η τοξίνη που παράγεται από στελέχη του *C. difficile* προκαλεί αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα, εφόσον αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ανθεκτικές στην αντιμικροβιακή θεραπεία και πιθανόν να απαιτούν κολεκτομή. Η CDAD θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που εκδηλώνουν διάρροια, μετά από χρήση αντιβιοτικών. Είναι απαραίτητο το προσεκτικό ιατρικό ιστορικό, εφόσον η CDAD έχει αναφερθεί ότι εκδηλώνεται έως και 2 μήνες μετά τη λήψη αντιβακτηριακών παραγόντων.

Εάν υπάρχει πιθανή ή επιβεβαιωμένη CDAD, η συνεχιζόμενη χρήση αντιβιοτικής αγωγής που δε στοχεύει εναντίον του *C. difficile*, πιθανόν να πρέπει να διακοπεί. Πρέπει να γίνει κατάλληλη διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών, συμπλήρωμα πρωτεϊνών, αντιβιοτική αγωγή ενάντια στον *C. difficile* και χειρουργική εκτίμηση.

Όπως και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, μπορεί να συμβούν αναμολύνσεις με ανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

Έχουν παρατηρηθεί σε υπερηχογραφήματα της χοληδόχου κύστης σκιές που έχουν ερμηνευθεί εσφαλμένα ως χολόλιθοι, συνήθως μετά τη χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων των συνιστώμενων. Αυτές οι σκιές όμως είναι ιζήματα αλάτων ασβεστίου της κεφτριαξόνης που εξαφανίζονται μετά το τέλος ή τη διακοπή της θεραπείας με Medaxone. Σπάνια έχουν συσχετισθεί αυτά τα ευρήματα με συμπτώματα. Εάν σε κάποια περιστατικά εμφανιστούν συμπτώματα, συνιστάται συντηρητική μη-χειρουργική αντιμετώπιση. Η διακοπή της θεραπείας με Medaxone στις περιπτώσεις αυτές αφήνεται στην κρίση του κλινικού ιατρού.

#### *1. Αλληλεπίδραση με προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο:*

2. Έχουν περιγραφεί περιστατικά θανάτων λόγω παρουσίας ιζημάτων κεφτριαξόνης-ασβεστίου στους πνεύμονες και τους νεφρούς νεογέννητων ηλικίας μικρότερης του 1 μηνός. Σε μια τουλάχιστον περίπτωση είχε χορηγηθεί κεφτριαξόνη και ασβέστιο σε διαφορετικό χρόνο και από διαφορετικό ενδοφλέβιο καθετήρα.

Εκτός από την περίπτωση των νεογέννητων, στα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία δεν υπάρχουν αναφορές που να επιβεβαιώνουν ενδοαγγειακές καθιζήσεις σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο ή άλλα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο. Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι τα νεογέννητα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καθιζήσεων κεφτριαξόνης-ασβεστίου σε σύγκριση με άλλες ηλικιακές ομάδες.

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ασθενών, η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα με ενδοφλέβια διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο, ακόμα και

αν χρησιμοποιούνται διαφορετικοί ενδοφλέβιοι καθετήρες από διαφορετικά σημεία. Ωστόσο, σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 28 ημερών, η κεφτριαξόνη και διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο είναι δυνατό να χορηγηθούν το ένα μετά το άλλο αν χρησιμοποιηθούν καθετήρες έγχυσης τοποθετημένοι σε διαφορετικά σημεία ή οι καθετήρες αντικατασταθούν ή καθαρισθούν μεταξύ των εγχύσεων με φυσιολογικό ορό, ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία ιζήματος. Σε ασθενείς που απαιτείται η συνεχής χορήγηση διαλυμάτων ολικής παρεντερικής διατροφής (TPN) που περιέχουν ασβέστιο, οι λειτουργοί υγείας δυνατόν να λάβουν υπόψη τη χρήση εναλλακτικής αντιβακτηριακής θεραπείας με σχήματα για τα οποία δεν υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος καθίζησης. Σε περίπτωση που η χρήση κεφτριαξόνης είναι απαραίτητη σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται συνεχής ολική παρεντερική διατροφή (TPN), τα διαλύματα TPN και η κεφτριαξόνη δυνατό να χορηγούνται ταυτόχρονα αλλά από διαφορετικούς καθετήρες τοποθετημένους σε διαφορετικά σημεία. Εναλλακτικά, η χορήγηση TPN μπορεί να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της χορήγησης της κεφτριαξόνης λαμβάνοντας υπόψη τη συμβουλή για καθαρισμό των καθετήρων μεταξύ των χορηγήσεων (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8, 5.2 και 6.2).

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Medaxone, πιθανόν λόγω απόφραξης των χοληφόρων. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν παράγοντες κινδύνου για στάση και ίζημα χοληφόρων π.χ. από προηγούμενη μείζονα θεραπεία, σοβαρή νόσο και ολική παρεντερική διατροφή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κύριος ή δευτερεύων ρόλος του Medaxone στη δημιουργία ιζήματος στα χοληφόρα. Σε σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με τις χορηγούμενες συστάσεις.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Medaxone στα νεογνά, βρέφη και παιδιά έχει τεκμηριωθεί για τις δοσολογίες που περιγράφονται στο λήμμα «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης». Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η κεφτριαξόνη, όπως και μερικές άλλες κεφαλοσπορίνες, μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από τη λευκωματίνη του ορού.

Το Medaxone δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στα νεογνά, ιδιαίτερα τα πρόωρα, που έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν χολερυθρινική εγκεφαλοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, εξετάσεις γενικής αίματος πρέπει να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται λιδοκαΐνη ως διαλύτης, τα διαλύματα κεφτριαξόνης πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για ενδομυϊκή ένεση.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

Δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι τώρα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων Medaxone και πολύ ισχυρών διουρητικών (π.χ. φουροσεμίδη). Δεν υπάρχει απόδειξη ότι το Medaxone αυξάνει τη νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών. Δεν έχει παρατηρηθεί ενέργεια παρόμοια με εκείνη της διουλφιδράμης, με την κατανάλωση οινοπνεύματος αμέσως μετά τη χορήγηση του Medaxone. Το Medaxone δεν περιέχει N – μεθυλο – θειοτετραζόλη που σχετίζεται με

πιθανή δυσανεξία με την αιθυλική αλκοόλη και τα αιμορραγικά προβλήματα ορισμένων άλλων κεφαλοσπορινών. Η προβενεσίδη δεν επηρεάζει την αποβολή του Medaxone.

Σε μία μελέτη *in vitro* παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές δράσεις με το συνδυασμό χλωραμφενικόλης και κεφτριαξόνης.

Να μην χρησιμοποιούνται διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, όπως διάλυμα Ringer's ή διάλυμα Hartmann's, για την ανασύσταση φιαλιδίων Medaxone ή για να αραιώνεται περαιτέρω ένα ανασυσταμένο φιαλίδιο για ενδοφλέβια χορήγηση, διότι μπορεί να σχηματιστεί ίζημα. Το ίζημα κεφτριαξόνης-ασβεστίου μπορεί επίσης να εκδηλωθεί όταν το Medaxone αναμιχθεί με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή χορήγησης. Το Medaxone δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με ενδοφλέβια διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένων συνεχών εγχύσεων που περιέχουν ασβέστιο, όπως η παρεντερική διατροφή μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site). Εντούτοις, σε ασθενείς (εκτός των νεογνών), το Medaxone και τα διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο μπορούν να χορηγούνται διαδοχικά, το ένα μετά το άλλο, εφόσον οι γραμμές έγχυσης ξεπλένονται εντελώς μεταξύ των εγχύσεων με συμβατό διάλυτη. Μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν πλάσμα ενηλίκων και νεογνών από αίμα ομφάλιου λώρου έδειξαν ότι τα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο καθίζησης του συμπλόκου κεφτριαξόνης-ασβεστίου.

Βασιζόμενοι σε βιβλιογραφικές αναφορές, η κεφτριαξόνη είναι ασύμβατη με αμσακρίνη, βανκομυκίνη, φλουκοναζόλη και με τις αμινογλυκοσίδες και γι' αυτό δεν πρέπει να χορηγείται στην ίδια συσκευή με αυτά.

Η κεφτριαξόνη μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στην αποτελεσματικότητα των από στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, ενδείκνυται η χρήση συμπληρωματικών (μη ορμονικών) αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά τον επόμενο μήνα μετά το τέλος της θεραπείας.

#### **4.6 Κύηση και Γαλουχία**

##### **Κύηση**

Η κεφτριαξόνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα. Η ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει τεκμηριωθεί. Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, οι οποίες δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης ή ανεπιθύμητων ενεργειών όσον αφορά στη γονιμότητα και των δύο φύλων, τη γέννηση ή την περι- και μεταγεννητική ανάπτυξη. Στους πιθήκους δεν έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση.

##### **Γαλουχία**

Το Medaxone απεκκρίνεται σε μικρές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα. Συνιστάται να δίδεται προσοχή, όταν το Medaxone χορηγείται στις μητέρες κατά τη γαλουχία.

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



Εφόσον το Medaxone μερικές φορές προκαλεί ζάλη, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως είναι ήπιες και βραχείας διάρκειας. Κατά τη χορήγηση του Medaxone παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, που ήταν αναστρέψιμες είτε αυτόματα είτε μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου:

*Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά σύστημα*

*Γαστρεντερικές διαταραχές (περίπου 2% των περιστατικών):* πολτώδεις κενώσεις ή διάρροια, ναυτία, έμετοι, στοματίτιδα και γλωσσίτιδα.

*Αιματολογικές αλλοιώσεις (περίπου 2%):* ηωσινοφιλία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις μη γνωστής συχνότητας ακοκκιοκυτταραιμίας ( $< 500/\text{mm}^3$ ) οι περισσότερες εκ των οποίων παρουσιάστηκαν μετά από 10 μέρες θεραπεία με χορήγηση συνολικών δόσεων 20g ή μεγαλύτερων.

*Δερματικές αντιδράσεις (περίπου 1 %):* εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνησμός, κνίδωση, οίδημα. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις μη γνωστής συχνότητας σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson ή σύνδρομο Lyell/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

*Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:* κεφαλαλγία και ίλιγγος, αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων, συμπτωματική καθίζηση αλάτων ασβεστίου της κεφτριαξόνης στη χοληδόχο κύστη, ολιγουρία, αύξηση της κρεατινίνης του ορού, μυκητίαση της γεννητικής οδού, πυρετός, ρίγη και αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, π.χ. βρογχόσπασμο.

Σπάνια, σοβαρές και σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε πρόωρα και φυσιολογικής κύησης νεογέννητα (ηλικίας μικρότερης των 28 ημερών) στα οποία χορηγήθηκε ενδοφλέβια κεφτριαξόνη και ασβέστιο. Καθιζήσεις άλατος κεφτριαξόνης-ασβεστίου έχουν παρατηρηθεί στους πνεύμονες και στα νεφρά post mortem. Ο υψηλός κίνδυνος καθίζησης σε νεογέννητα οφείλεται στο μικρό όγκο αίματος και τον μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής της κεφτριαξόνης σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.8 & 5.2).

Μπορεί να εμφανιστεί επιλοίμωξη που προκαλείται από μικροοργανισμούς μη ευαίσθητους στην κεφτριαξόνη (Candida, άλλους μύκητες, ή άλλους ανθεκτικούς μικροοργανισμούς). Η ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα είναι μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια που προκαλείται από το Clostridium difficile κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Medaxone. Επομένως, η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατόπιν χορήγησης αντιβακτηριακού παράγοντα.

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές παγκρεατίτιδας.

Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα και διαταραχές της πήξης, έχουν αναφερθεί ως

πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί καθίζηση του φαρμάκου στα νεφρικά σωληνάρια κυρίως σε παιδιά άνω των τριών ετών στα οποία είχαν χορηγηθεί είτε υψηλές ημερήσιες δόσεις (π.χ.  $\geq 80$  mg/kg/ημέρα) ή συνολικές δόσεις που υπερέβαιναν τα 10g και παρουσίαζαν άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. περιορισμοί υγρών, περιορισμό στο κρεβάτι κ.λ.π.). Το γεγονός αυτό μπορεί να είναι συμπτωματικό ή ασυμπτωματικό, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή του Medaxone.

Καθίζηση άλατος κεφτριαξόνης-ασβεστίου έχει παρατηρηθεί στη χοληδόχο κύστη, κυρίως σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη. Σε παιδιά, προοπτικές μελέτες έδειξαν μεταβλητή επίπτωση καθίζησης με ενδοφλέβια χορήγηση σε ορισμένες μελέτες μεγαλύτερη από 30 %. Η επίπτωση φαίνεται να είναι χαμηλότερη με αργή έγχυση (20 – 30 λεπτά). Αυτή η επίδραση είναι συνήθως ασυμπτωματική, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις οι καθιζήσεις συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα όπως πόνος, ναυτία και έμετος. Η συμπτωματική θεραπεία συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις. Η καθίζηση είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή της κεφτριαξόνης.

*Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες:* σε σπάνια περιστατικά, παρουσιάστηκαν φλεβικές αντιδράσεις μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου. Αυτές μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με αργή (2-4 λεπτά) ένεση της ουσίας.

Η ενδομυϊκή ένεση χωρίς διάλυμα λιδοκαΐνης είναι επώδυνη.

#### ***Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές***

##### *Επίδραση σε διαγνωστικές δοκιμασίες*

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται Medaxone, η δοκιμασία Coombs μπορεί σπάνια να γίνει ψευδώς θετική. Το Medaxone, όπως και άλλα αντιβιοτικά, μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες για γαλακτοζαιμία.

Ομοίως, μη ενζυματικές μέθοδοι προσδιορισμού της γλυκόζης στα ούρα μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό, ο προσδιορισμός της γλυκόζης στα ούρα κατά τη διάρκεια θεραπείας με Medaxone πρέπει να γίνεται ενζυματικά.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, μπορεί να εκδηλωθούν ναυτία, έμετος, διάρροια. Η συγκέντρωση του φαρμάκου δε θα μειωθεί με αιμοδιάλυση ή με περιτοναϊκή διάλυση. Δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο. Η αντιμετώπιση της υπέρβασης της δοσολογίας πρέπει να είναι συμπτωματική.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:**

Η βακτηριοκτόνος ενέργεια της κεφτριαξόνης προκύπτει από την αναστολή της σύνθεσης του τοιχώματος των κυττάρων. Η κεφτριαξόνη ενεργεί *in vitro* εναντίον ενός ευρέος φάσματος κατά Gram-αρνητικών και Gram-θετικών μικροοργανισμών. Η κεφτριαξόνη είναι πολύ σταθερή στις περισσότερες β-λακταμάσες, πενικιλινάσες και κεφαλοσπορινάσες των θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων. Η κεφτριαξόνη είναι συνήθως ενεργή εναντίον των παρακάτω μικροβίων *in vitro* και σε κλινικές λοιμώξεις (βλέπε «Θεραπευτικές ενδείξεις»).

**Gram – θετικά αερόβια:**

*Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)

*Staphylococci coagulase – negative*

*Streptococcus pyogenes* (β – αιμολυτικός, ομάδα Α)

*Streptococcus agalactiae* (β – αιμολυτικός, ομάδα Β)

*Streptococci* β – αιμολυτικοί (που δεν ανήκουν στις ομάδες Α ή Β)

*Streptococcus viridans*

*Streptococcus pneumoniae*

Σημείωση: Όλα τα είδη σταφυλοκόκκων που εμφανίζουν αντοχή στη μεθικιλίνη είναι ανθεκτικά και στις κεφαλοσπορίνες συμπεριλαμβανομένης της κεφτριαξόνης. Γενικά, τα *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* και *Listeria monocytogenes* είναι ανθεκτικά.

**Gram – αρνητικά αερόβια:**

*Acinetobacter twoffi*

*Acinetobacter anitratus* (κυρίως *A. baumannii*)\*

*Aeromonas hydrophila*

*Alcaligenes faecalis*

*Alcaligenes odorans*

*Alcaligenes* (παρόμοια) βακτήρια

*Borrelia burgdorferi*

*Capnocytophaga spp.*

*Citrobacter diversus* (συμπεριλαμβανομένου του *C. amalonaticus*)

*Citrobacter freundii*\*

*Escherichia coli*

*Enterobacter cloacae*\*

*Enterobacter aerogenes*\*

*Enterobacter spp.*(άλλα)\*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Hafnia alvei*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*\*

*Moraxella catarrhalis* (πρώην *Branhamella catarrhalis*)

*Moraxella osloensis*

*Moraxella spp.*(άλλα)  
*Morganella morgani*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Neisseria meningitides*  
*Pasteurella multocida*  
*Plesiomonas shigelloides*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus penneri*\*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas cepacia*  
*Pseudomonas fluorescens*\*  
*Pseudomonas spp.*(άλλα)\*  
*Providentia rettgeri*  
*Providentia spp.* (άλλα)  
*Salmonella typhi*  
*Salmonella spp.* (μη τυφοειδής)  
*Serratia marcescens*  
*Serratia spp.* (άλλα)  
*Shigella spp.*  
*Vibrio spp.*  
*Yersinia enterocolitica*  
*Yersinia spp.* (άλλα)

\* Μερικά στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη, γεγονός που οφείλεται κυρίως στην παραγωγή β – λακταμάσης που είναι χρωμοσωματικώς κωδικοποιημένη.

\*\* Μερικά στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά λόγω της παραγωγής ευρέως φάσματος β – λακταμάσης που μεταβιβάζεται μέσω πλασμιδίου.

Σημείωση: Πολλά στελέχη από τους παραπάνω μικροοργανισμούς που εμφανίζουν πολλαπλή αντοχή με άλλα αντιβιοτικά π.χ. άμινο – και ουρέιδο – πενικιλίνες, παλαιότερες κεφαλοσπορίνες και αμινογλυκοσίδες, είναι ευαίσθητα στην κεφτριαξόνη. Το *Treponema pallidum* είναι ευαίσθητο *in vitro* και στα πειραματόζωα. Οι κλινικές έρευνες έχουν αποδείξει ότι η πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη έχει καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με κεφτριαξόνη. Εκτός από λίγες εξαιρέσεις, τα στελέχη *P. aeruginosa* είναι ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη.

**Αναερόβια μικρόβια:**

*Bacteroides spp.*\*  
*Clostridium spp.* (εκτός της ομάδας του *C. perfringens*)  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Fusobacterium spp.* (άλλα)  
*Gaffkia anaerobica* (πρώην *Peptococcus*)  
*Peptostreptococcus spp.*

\* Μερικά στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά στην κεφτριαζόνη λόγω της παραγωγής β – λακταμάσης.

Σημείωση: Πολλά στελέχη β – λακταμασών που παράγουν τα στελέχη *Bacteroides spp* (κυρίως *B. fragilis*) είναι ανθεκτικά.

Το *Clostridium difficile* είναι ανθεκτικό.

Η ευαισθησία στην κεφτριαζόνη μπορεί να προσδιορισθεί με τη δοκιμασία διάχυσης σε δίσκο ή τη δοκιμασία διάλυσης σε άγαρ ή ζωμό με τη χρησιμοποίηση τυποποιημένων τεχνικών για δοκιμασία ευαισθησίας όπως είναι αυτές που συνιστώνται από την Εθνική Επιτροπή για την Τυποποίηση του Κλινικού Εργαστηρίου (ΕΕΤΚΕ).

Η ΕΕΤΚΕ εξέδωσε τις παρακάτω επεξηγηματικές παρατηρήσεις για την κεφτριαζόνη:

	Ευαίσθητο	Μερικώς ευαίσθητο	Ανθεκτικό
<u>Δοκιμασία αραίωσης</u> ανασταλτικές πυκνότητες σε mg/l	≤ 8	16 – 32	≥ 64
<u>Δοκιμασία διάχυσης</u> (δίσκοι με 30 μg κεφτριαζόνης), διάμετρος ζώνης αναστολής σε mm.	≥ 21	20 – 14	≤ 13

Οι μικροοργανισμοί πρέπει να ελέγχονται με δίσκους κεφτριαζόνης εφ’ όσον έχει αποδειχθεί, με δοκιμασίες *in vitro*, ότι είναι ενεργοί απέναντι σε ορισμένα ανθεκτικά στελέχη προς τους δίσκους με κεφαλοσπορίνη.

Όπου οι προδιαγραφές της ΕΕΤΚΕ δεν έχουν καθημερινή εφαρμογή, μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλες, σωστά τυποποιημένες ερμηνευτικές οδηγίες ευαισθησίας όπως είναι αυτές που έχουν εκδοθεί από την DIN, ICS και άλλες.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:

Η φαρμακοκινητική της κεφτριαζόνης είναι μη – γραμμική και όλες οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι, εκτός από το χρόνο ημιζωής, είναι δοσοεξαρτώμενες εάν βασίζονται σε ολικές συγκεντρώσεις φαρμάκου.

### **Απορρόφηση**

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από μια μοναδική ενδομυϊκή δόση 1 g είναι περίπου 81 mg/l και επιτυγχάνεται μέσα σε 2 – 3 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Οι περιοχές των καμπυλών που εκφράζουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο, μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, είναι ισοδύναμες με αυτές μετά από μια

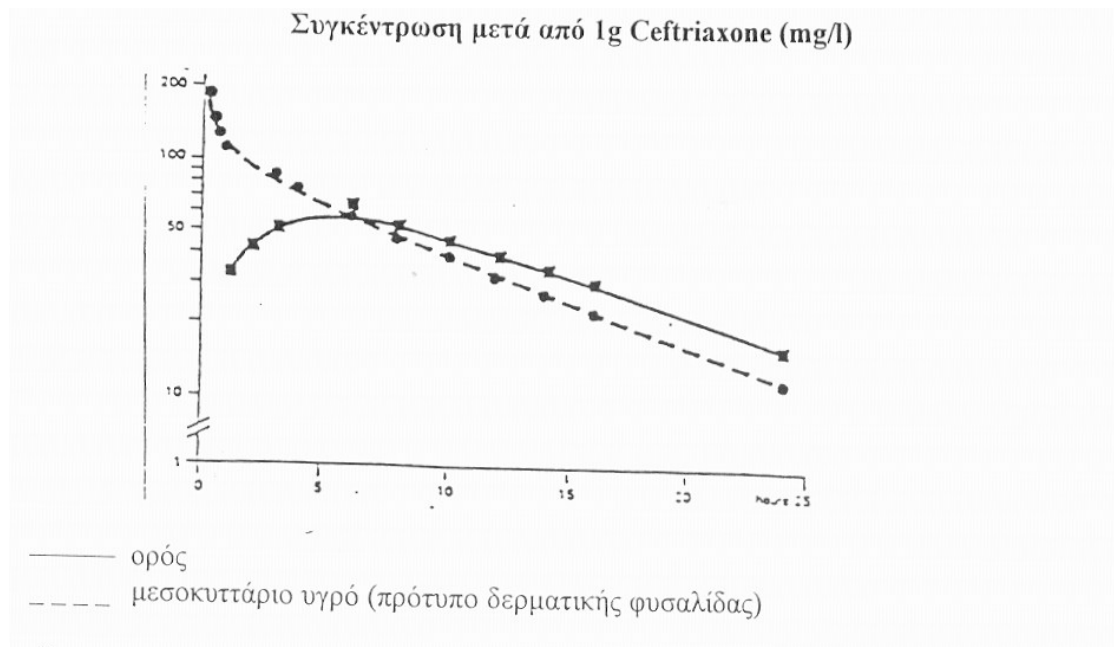
ανάλογη ενδοφλέβια δόση. Τούτο σημαίνει ότι η βιοδιαθεσιμότητα της κεφτριαξόνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση είναι 100%.

### **Κατανομή**

Ο όγκος κατανομής της κεφτριαξόνης είναι 7 – 12 L.

Έχει αποδειχθεί ότι η κεφτριαξόνη διεισδύει εξαιρετικά στους ιστούς και τα υγρά του σώματος μετά από μια δόση 1 – 2 g. Συγκεντρώσεις κατά πολύ ανώτερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες των περισσοτέρων παθογόνων μικροβίων που είναι υπεύθυνα λοιμώξεων, έχουν ανιχνευθεί για περισσότερες από 24 ώρες σε πάνω από 60 ιστούς ή υγρά του σώματος συμπεριλαμβανομένων του πνεύμονος, της καρδιάς, των χοληφόρων οδών/του ήπατος, των αμυγδαλών, του μέσου ωτός και του ρινικού βλεννογόνου, των οστών και των υγρών, εγκεφαλονωτιαίο, πλευριτικό, προστατικό και αρθρικό.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η κεφτριαξόνη διεισδύει γρήγορα στο μεσοκυττάριο υγρό, όπου διατηρούνται για 24 ώρες βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις ενάντια των ευαίσθητων μικροοργανισμών (βλέπε γραφική παράσταση).



### **Δέσμευση με πρωτεΐνες**

Η κεφτριαξόνη δεσμεύεται αντιστρεπτά με τη λευκωματίνη, ενώ η δέσμευση ελαττώνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης π.χ. από 95% δέσμευση για συγκεντρώσεις πλάσματος < 100 mg/l σε 85% δέσμευση για 300 mg/l. Εξαιτίας της χαμηλότερης συγκέντρωσης σε λευκωματίνη, η αναλογία ελεύθερης κεφτριαξόνης στο μεσοκυττάριο υγρό είναι αντίστοιχα υψηλότερη από ότι στο πλάσμα του αίματος.

### **Διείσδυση σε συγκεκριμένους ιστούς**

Η κεφτριαξόνη διεισδύει στις μήνιγγες που φλεγμαίνουν των νεογνών, των βρεφών και των παιδιών: Οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης είναι >1,4 mg/l στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, 24 ώρες μετά από ενδοφλέβια ένεση του Medaxone σε δόσεις

50-100 mg/kg (νεογνά και βρέφη αντίστοιχα). Η μέγιστη συγκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό επιτυγχάνεται περίπου 4 ώρες μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση και δίνει μία μέση τιμή 18 mg/l. Ο μέσος όρος έκτασης της διάχυσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι 17% της συγκέντρωσης του πλάσματος και 4% σε ασθενείς με άσηπτη μηνιγγίτιδα.

Σε ενήλικους ασθενείς με μηνιγγίτιδα, η χορήγηση 50 mg/kg οδηγεί, εντός 2-24 ωρών, σε συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά πολλές φορές μεγαλύτερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις που απαιτούνται για τα πιο κοινά μικρόβια υπεύθυνα για μηνιγγίτιδα.

Η κεφτριαξόνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και απεκκρίνεται, σε χαμηλές συγκεντρώσεις, στο μητρικό γάλα.

### **Μεταβολισμός**

Η κεφτριαξόνη δε μεταβολίζεται συστηματικά. Μόνο η εντερική χλωρίδα τη μετατρέπει σε ανενεργούς μεταβολίτες.

### **Απέκκριση**

Η ολική πλασματική κάθαρση είναι 10 – 22 ml/min. Η νεφρική κάθαρση είναι 5 – 12 ml/min. Το 50 – 60% της κεφτριαξόνης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα, ενώ 40 – 50% απεκκρίνεται αναλλοίωτο στη χολή. Ο χρόνος ημιαποβολής στους ενήλικες είναι περίπου 8 ώρες.

### **Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία**

Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η φαρμακοκινητική της κεφτριαξόνης ελάχιστα διαφοροποιείται και ο χρόνος ημιαποβολής ελάχιστα αυξάνεται. Εάν υπάρχει μόνο διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η απέκκριση της κεφτριαξόνης δια των χοληφόρων οδών είναι αυξημένη. Σε περίπτωση μόνο ηπατικής διαταραχής, η νεφρική απέκκριση είναι αυξημένη.

### **Ηλικιωμένοι**

Σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 75 ετών, ο μέσος χρόνος απέκκρισης είναι συνήθως δύο με τρεις φορές, ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής είναι συνήθως 2 με 3 φορές μεγαλύτερος από ότι σε νεαρούς ενήλικες.

### **Παιδιά**

Στα νεογνά, περίπου το 70% της δόσης ανιχνεύεται στα ούρα.

Κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής, το 80 % της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα αλλά κατά τον πρώτο μήνα αυτό μειώνεται σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των ενηλίκων.

Σε παιδιά ηλικίας μικρότερα των 8 ημερών, ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής είναι συνήθως 2 με 3 φορές μεγαλύτερος από ότι σε νεαρούς ενήλικες.

## **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

### **Τερατογένεση**

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε ζώα, οι οποίες δεν έδειξαν

σημεία εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης ή ανεπιθύμητων ενεργειών όσον αφορά στη γονιμότητα και των δύο φύλων, τη γέννηση ή την περι- και μεταγεννητική ανάπτυξη. Στους πιθήκους δεν έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

### **6.1 Κατάλογος των εκδόχων:** Κανένα

**6.2 Ασυμβατότητες:** Το Medaxone δε πρέπει να προστίθεται σε διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο όπως τα διαλύματα Hartmann και Ringer.

Βασιζόμενοι σε βιβλιογραφικές αναφορές, η κεφτριαξόνη είναι ασύμβατη με αμσακρίνη, βανκομυκίνη, φλουκοναζόλη και με τις αμινογλυκοσίδες.

Διαλύματα που περιέχουν κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιγνύονται ή να προστίθενται σε άλλους παράγοντες. Ειδικότερα, διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο (όπως διάλυμα Ringer's ή διάλυμα Hartmann) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση κεφτριαξόνης ή για την περαιτέρω διάλυση φιαλιδίου που έχει ανασυσταθεί για ενδοφλέβια χορήγηση, λόγω του ότι είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ίζημα. Η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 4.8).

**6.3 Διάρκεια ζωής:** 24 μήνες όταν φυλαχτεί σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

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

*Ξηρό ενέσιμο:* Φυλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$  στην αρχική του συσκευασία.

*Ανασυσταθέν διάλυμα:* Συνιστάται η άμεση χρήση του διαλύματος που έχει παρασκευαστεί. Το προϊόν δεν περιέχει κάποιο αντιμικροβιακό παράγοντα. Η δραστηριότητα του διαλύματος διατηρείται για 6 ώρες σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , ή 24 ώρες στους  $2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$ .

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

*Medaxone 1000mg/vial:* Γυάλινα φιαλίδια Type I σφραγισμένα με ελαστικό πώμα και δακτύλιο από αλουμίνιο που περιέχονται σε χάρτινα κουτιά μαζί με την οδηγία χρήσεως και αμπούλα διαλύτη (water for injection) συνολικού ωφέλιμου όγκου 10ml για ενέσιμο διάλυμα. Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο μαζί με μία αμπούλα διαλύτη.

*Medaxone 2000mg/vial:* Γυάλινα φιαλίδια Type I σφραγισμένα με ελαστικό πώμα και δακτύλιο από αλουμίνιο που συσκευάζονται μαζί με την οδηγία χρήσεως σε χάρτινο κουτί.

**6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού:** Βλέπε παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης». Η σκόνη κεφτριαξόνης πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση.

*Απόρριψη των συριγγών/βελόνων*



Τα παρακάτω σημεία θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά σχετικά με τη χρήση και την απόρριψη των συριγγών και άλλων φαρμακευτικών βελόνων:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δεν πρέπει ποτέ να ξαναχρησιμοποιούνται.
- Να τοποθετείτε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες σε ένα δοχείο βελόνων (δοχείο μιας χρήσης πιστοποιημένης ασφάλειας).
- Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Πρέπει να αποφεύγεται η απόρριψη των χρησιμοποιημένων βελόνων στα οικιακά απορρίμματα.
- Να απορρίπτετε το δοχείο σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

*Απόρριψη μη χρησιμοποιημένων/φαρμάκων που έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης*  
Η απελευθέρωση φαρμάκων στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιηθεί. Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω του συστήματος αποχέτευσης και πρέπει να αποφεύγεται η απόρριψη στα οικιακά απορρίμματα. Να χρησιμοποιείτε τα καθιερωμένα «συστήματα συλλογής» εφόσον είναι διαθέσιμα στον τόπο σας.

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

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.  
Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα  
Τηλ.: 210-6413160

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

*Medaxone 1000mg/vial: 53986/10/20-01-2011*

*Medaxone 2000mg/vial: 4619/20-01-2011\_*

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

*Medaxone 1000mg/vial: 24-8-2004/11-11-2009*

*Medaxone 2000mg/vial: 6-2-2006/11-11-2009\_*

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

25-10-2010