

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ****I N F E F L O X**

Ceftriaxone, PD. SOL. INF. 2000mg/vial

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

INFEFLOX

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

1 φιαλίδιο περιέχει :

Ceftriaxone sodium trisesquihydrate 2386 mg, που αντιστοιχεί σε Ceftriaxone 2000 mg

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ****4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το φάρμακο ενδείκνυται για την θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από παθογόνα μικρόβια ευαίσθητα στην κεφτριαξόνη. Στις ενδείξεις συμπεριλαμβάνονται

- 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 ΩΡΛ/κες 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 χρήσης

### Τρόπος χορήγησης

Τα ανασυσταμένα διαλύματα διατηρούν τη φυσική και χημική τους σταθερότητα για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (ή 24 ώρες σε +50 C). Κατά γενικό κανόνα όμως, τα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ετοιμασία τους. Το χρώμα τους κυμαίνεται από ανοιχτό ως σκούρο κίτρινο, που εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το χρόνο φύλαξης. Αυτό το χαρακτηριστικό της δραστικής ουσίας είναι άνευ σημασίας όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ανοχή του φαρμάκου.

**Ενδοφλέβια ένεση:** για την ενδοφλέβια ένεση διαλύουμε 1 g Ceftriaxone σε 10 ml απεσταγμένου ύδατος για ενέσεις. Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να γίνεται σε διάστημα 2 έως 4 λεπτών.

**Ενδοφλέβια έγχυση:** η έγχυση πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά. Για την ενδοφλέβια έγχυση διαλύουμε 2 g Ceftriaxone 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%, απεσταγμένο ύδωρ για ένεση. Τα διαλύματα του Ceftriaxone 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.

### Δοσολογία :

#### Συνηθισμένη δοσολογία

Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών : η συνηθισμένη δοσολογία είναι 1-2 g κεφτριαξόνης χορηγούμενα μια φορά την ημέρα (κάθε 24 ώρες). Σε βαριές περιπτώσεις, ή σε λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς μέτριας ευαισθησίας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 4 g μια φορά την ημέρα.

Νεογνά, βρέφη και παιδιά μέχρι 12 ετών : τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα συνιστώνται για χορήγηση μια φορά την ημέρα :

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

Βρέφη και παιδιά (15 ημερών μέχρι 12 ετών) : ημερήσια δόση 20-80 mg/kg. Για παιδιά με βάρος 50 ή περισσότερων κιλών θα πρέπει να χρησιμοποιείται το σύνηθες δοσολογικό σχήμα του ενηλίκου.

Ηλικιωμένοι : οι δοσολογίες που συνιστώνται για τους ενήλικες δε χρειάζονται τροποποίηση για την περίπτωση γηριατρικών ασθενών.

**Διάρκεια Θεραπείας** : η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με την εξέλιξη της ασθένειας. Όπως συμβαίνει και με την αντιβίωση γενικά, η χορήγηση κεφτριαξόνης θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 48-72 ώρες μετά την πτώση του πυρετού στον ασθενή ή μετά από αποδεδειγμένη αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών.

**Συνδυασμένη Θεραπεία**: συνεργική ενέργεια μεταξύ κεφτριαξόνης και αμιλογλυκοσιδών έχει επιδειχθεί με πολλά Gram αρνητικά μικρόβια κάτω από πειραματικές συνθήκες. Αν και δεν είναι πάντοτε δυνατόν να προβλεφθεί η αυξημένη ενέργεια τέτοιων συνδυασμών, θα 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.

### Ιδιαίτερες δοσολογικές οδηγίες

**Μηνιγγίτιδα** : κατά τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα σε βρέφη και παιδιά, η θεραπεία αρχίζει με δόσεις 100 mg/kg (να μην υπερβαίνουμε τα 4 g) μια φορά την ημέρα. Αμέσως μόλις διαπιστωθεί η ταυτότητα του μικροβίου και προσδιοριστεί η ευαισθησία του, η δοσολογία μπορεί να μειωθεί ανάλογα

Η παρακάτω διάρκεια θεραπείας έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική :

---

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Neisseria meningitidis   | 4 ημέρες |
| Haemophilus influenzae   | 6 ημέρες |
| Streptococcus pneumoniae | 7 ημέρες |

---

**Γονόρροια** : για τη θεραπεία της γονόρροιας (στελέχη που παράγουν και στελέχη που δεν παράγουν πενικιλινάση), συνιστάται μια απλή ενδομυϊκή δόση 250 mg κεφτριαξόνης.

**LYME Borreliosis** : Η δοσολογία είναι 50 mg/kg μέχρι το ανώτερο 2 g σε παιδιά και ενήλικες, χορηγούμενο μια φορά την ημέρα για 14 ημέρες.

**Προεγχειρητική προφύλαξη** : Για την πρόληψη μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε μολυσμένες ή πιθανώς μολυσμένες χειρουργικές επεμβάσεις, η συνιστώμενη αντιμετώπιση - ανάλογα με τον κίνδυνο λοίμωξης - είναι μία μοναδική δόση των 1-2 g κεφτριαξόνης χορηγούμενη 30-90 λεπτά πριν από την επέμβαση. Σε ορθοκολικές χειρουργικές επεμβάσεις, η ταυτόχρονη (αλλά μεμονωμένη) χορήγηση της κεφτριαξόνης με ή χωρίς 5-nitroimidazole, π.χ. ornidazole, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

**Μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία** : σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, δεν είναι ανάγκη να μειωθεί η δοσολογία της κεφτριαξόνης εφόσον η ηπατική λειτουργία είναι ομαλή. Μόνο σε περιπτώσεις βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml ανά λεπτό) η δοσολογία της κεφτριαξόνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει

τα 2 g την ημέρα.

Σε ασθενείς με ηπατική βλάβη, δεν είναι ανάγκη να μειωθεί η δοσολογία με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία παραμένει ακέραιη. Σε περιπτώσεις σοβαρής συνυπάρχουσας νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας, οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορίζονται σε τακτά διαστήματα.

Σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιάλυση δε χρειάζονται 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.

### **4.3. Αντενδείξεις**

Το φάρμακο δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με αποδεδειγμένη υπερευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες. Σε ασθενείς που εμφανίζουν υπερευαισθησία στην πενικιλίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η πιθανότητα αλλεργικών διασταυρούμενων αντιδράσεων.

### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση.**

Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, δε μπορεί να εξαιρεθεί το αναφυλακτικό σοκ ακόμη και αν έχει ληφθεί ένα καλό ιστορικό του ασθενή. Το αναφυλακτικό σοκ, απαιτεί τη λήψη άμεσων μέτρων.

Ψευδομεβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της κεφτριαξόνης. Επομένως, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη αυτή η διάγνωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Όπως και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, μπορεί να συμβούν αναμολύνσεις με ανθεκτικούς μικροοργανισμούς. Έχουν παρατηρηθεί σε υπερογραφήματα της χοληδόχου κύστης σκιές που έχουν ερμηνευτεί εσφαλμένα ως χολόλιθοι, συνήθως μετά την 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 κεφτριαξόνη. Σπάνια έχουν συσχετισθεί αυτά τα ευρήματα με συμπτώματα. Εάν σε κάποια περιστατικά εμφανιστούν συμπτώματα, συνιστάται συντηρητική μη-χειρουργική αντιμετώπιση. Η διακοπή της θεραπείας με κεφτριαξόνης στις περιπτώσεις αυτές αφήνεται στην κρίση του κλινικού ιατρού. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κεφτριαξόνης 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. Θα πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή όταν εξετάζεται η πιθανότητα χορήγησης της

κεφτριαξόνης σε νεογνά με υπερχολερουθριναιμία. Η κεφτριαξόνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα νεογνά, ιδιαίτερα τα πρόωρα, που έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν χολερουθρινική εγκεφαλοπάθεια. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, ο υπολογισμός των στοιχείων του αίματος πρέπει να γίνεται συστηματικά.

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

Δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι τώρα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων κεφτριαξόνης και πολύ ισχυρών διουρητικών (π.χ. φουροσεμίδη). Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η κεφτριαξόνη αυξάνει τη νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσίδων. Δεν έχει παρατηρηθεί ενέργεια παρόμοια με εκείνη της δισουλφιράμης, με την κατανάλωση του οιοπνεύματος αμέσως μετά τη χορήγηση κεφτριαξόνης. Η κεφτριαξόνη δεν περιέχει N-μεθυλο-θειοτετραζόλη που σχετίζεται με πιθανή δυσανεξία με την αιθυλική αλκοόλη και τα αιμορραγικά προβλήματα ορισμένων άλλων κεφαλοσπορίνων. Η προβενεκίδη δεν επηρεάζει την αποβολή της κεφτριαξόνης.

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

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται κεφτριαξόνη, η δοκιμασία Coombs μπορεί σπάνια να γίνει ψευδο-θετική. Η κεφτριαξόνη, όπως και άλλα αντιβιοτικά, μπορεί να δώσει ψευδο-θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες για γαλακτοζαιμία.

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

#### **4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και τον θηλασμό**

##### **Χορήγηση κατά την κύηση.**

Η ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει τεκμηριωθεί. Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της παραγωγικότητας σε μύες και επίμους, σε δόσεις μέχρι και 20 φορές μεγαλύτερες της δόσης των 2 g την ημέρα που χορηγείται στον άνθρωπο (586 mg/kg/ημέρα σε επίμους). Οι μελέτες αυτές 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 σε δόσεις περίπου 3 φορές μεγαλύτερες από αυτές που χορηγούνται στον άνθρωπο (84 mg/kg/μέρα σε πιθήκους).

Ανήκει σχετικά με την κύηση, στην κατηγορία Β σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας.

##### **Χορήγηση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας**

Συνίσταται να δίδεται προσοχή στις μητέρες που θηλάζουν, καθώς η κεφτριαξόνη απεκκρίνεται, σε μικρές συγκεντρώσεις, στο μητρικό γάλα.

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

Τα υπάρχοντα στοιχεία δε δείχνουν ότι υπάρχει κάποια ανεπιθύμητη επίδραση στην ικανότητα του ατόμου να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το φάρμακο είναι γενικά καλά ανεκτό. Σε μελέτες που έγιναν μετά από χορήγηση κεφτριαξόνης παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν αναστρέψιμες είτε αυτόματα είτε μετά από διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου :

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά σύστημα :

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

Αιματολογικές αλλοιώσεις (περίπου 2%) : ηωσινοφιλία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία (< 500 mm<sup>3</sup>, μεμονωμένες περιπτώσεις οι περισσότερες εκ των οποίων παρουσιάστηκαν μετά από χορήγηση συνολικών δόσεων 20g ή μεγαλύτερων), αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία.

Δερματικές αντιδράσεις (περίπου 1%) : εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνησμός, κνίδωση, οίδημα, πολύμορφο ερύθημα.

Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες : κεφαλαλγία και ίλιγγος, αυξημένη δραστηριότητα 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. Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα και διαταραχές της πήξης, έχουν αναφερθεί σαν πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

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.

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, η συγκέντρωση του φαρμάκου δε θα μειωθεί με αιμοδιάλυση ή με περιτοναϊκή διάλυση. Δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο. Η αντιμετώπιση

είναι συμπτωματική.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 77.93.777

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μικροβιολογία: Η κεφτριαξόνη είναι ένα μακράς δράσης, ευρέως φάσματος αντιβιοτικό της τάξης των κεφαλοσπορίνων, για παρεντερική χρήση. Η βακτηριοκτόνος ενέργεια της κεφτριαξόνης προκύπτει από την αναστολή της σύνθεσης του τοιχώματος των κυττάρων. Η κεφτριαξόνη ενεργεί in vitro εναντίον ενός ευρέως 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 A)

*Streptococcus agalactiae* (β-αιμολυτικός, ομάδα B)

*Streptococci* β-αιμολυτικοί (που δεν ανήκουν στις ομάδες A ή B)

*Streptococcus viridans*

*Streptococcus pneumoniae*

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

Gram αρνητικά αερόβια :

*Acinetobacter twoffi*, *Acinetobacter anitratus* (κυρίως *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes ordorans*, *Alcaligenes* (παρόμοια) βακτήρια, *Borrelia burgdorferi*, *Carnocytophaga* 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 morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *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 απομονωθέντα στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη, που οφείλεται κυρίως στην παραγωγή β-λακταμάσης που είναι χρωμοσωματικός κωδικοποιημένη.

\*\* Μερικά απομονωθέντα στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά λόγω της παραγωγής ευρέως φάσματος β-λακταμάσης που μεταβιβάζεται μέσω πλασμιδίου. Το 30 % των απομονωθέντων στελεχών Klebsiella pneumoniae στον ελληνικό χώρο είναι ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη.

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 Tetronepema 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, απομονωθέντα στελέχη κλινικού P.aeruginosa είναι ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη.

Αναερόβια μικρόβια :

Bacteroides spp. (ευαίσθητων στη χολή)\*

Clostridium spp. (εκτός της ομάδας του C. perfringens)

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium spp. (άλλα)

Gaffkia anaerobica (πρώην Peptococcus)

Peptostreptococcus spp.

\* Μερικά απομονωθέντα στελέχη αυτών των ειδών είναι ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη λόγω της παραγωγής β-λακταμάσης.

Σημείωση : Με εξαίρεση στελέχη πεπτοκόκκων και πεπτοστρεπτοκόκκων, οι ευαίσθησις των υπολοίπων αναερόβιων μικροβίων απαιτούν επιβεβαίωση με προσδιορισμό των MIC. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην παραγωγή β-λακταμασών από ποικίλα στελέχη αναερόβιων μικροοργανισμών που εξουδετερώνουν την κεφτριαξόνη. Επομένως, δε μπορεί να χορηγείται εμπειρικά σε αντικατάσταση "κλασικών" ουσιών όπως η κλινδαμυκίνη και οι νιτροϊμιδαζόλες. Το Clostridium difficile είναι ανθεκτικό.

Η ευαίσθησις στην κεφτριαξόνη μπορεί να προσδιοριστεί 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 εξηγηματικές παρατηρήσεις για την κεφτριαξόνη

|   | <b>Ευαίσθητο;</b> | <b>Μερικώς ευαίσθητο</b> | <b>Ανθεκτικό</b> |
|---|-------------------|--------------------------|------------------|
| Ευαίσθησία με τη δοκιμασία αραιώσης, ανασταλτικές πυκνότητες σε mg/l                                | $\leq 8$          | 16 - 32                  | $\geq 64$        |
| Ευαίσθησία με τη δοκιμασία διάχυσης (δίσκοι με 30 mg κεφτριαξόνης), διάμετρος ζώνης αναστολής σε mm | $\geq 21$         | 20 - 14                  | $\leq 13$        |

Οι μικροοργανισμοί πρέπει να ελέγχονται με δίσκους κεφτριαξόνης εφόσον 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 κεφτριαξόνης είναι μη-γραμμική και όλες οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι, εκτός από το χρόνο ημιζωής, είναι δόσοεξαρτώμενες εάν βασίζονται σε ολικές συγκεντρώσεις φαρμάκου.

### Απορρόφηση

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από μια μοναδική ενδομυϊκή 1 g είναι περίπου 81 mg/l και επιτυγχάνεται μέσα σε 2-3 ώρες μετά την 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 7-12L.

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 περισσότερων 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 της ρινικής βλεννογόνου, των οστών και των υγρών, εγκεφαλονωτιαίο, πλευρικό, προστατικό και συνοβιακό.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η κεφτριαξόνη εισδύει γρήγορα στο μεσοκυττάριο υγρό,

όπου διατηρούνται για 24 ώρες βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις ενάντια των ευαίσθητων μικροοργανισμών (βλέπε γραφική παράσταση).

Συγκέντρωση μετά από 1 g κεφτριαξόνης (mg/l)

ορός : -----

μεσοκυττάριο υγρό (πρότυπο δερματικής φυσαλίδας) : \_\_\_\_\_

#### 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.

#### Μεταβολισμός

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

#### Διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

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 της κεφτριαξόνης 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 μια 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 πυκνότητες 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.

#### 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 ειδικές κλινικές καταστάσεις

Στα νεογνά, περίπου το 70% της δόσης ανιχνεύεται στα ούρα. Στα βρέφη κάτω των 8

ημερών και στους ηλικιωμένους άνω των 75 ετών ο μέσος χρόνος ημιαποβολής είναι περίπου 2 με 3 φορές μεγαλύτερος απ' ότι στην ομάδα των ενηλίκων. 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.

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

Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις δόσεων σε πειραματόζωα ανέδειξαν τις γνωστές και αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες των παρεντερικώς χορηγούμενων κεφαλοσπορίνων 3ης γενεάς σε υψηλές δόσεις (π.χ. αλλοίωση των εργαστηριακών παραμέτρων, εντερικές διαταραχές και σε ένα βαθμό, νεφροτοξικότητα). Μία ιδιαίτερη ανεπιθύμητη ενέργεια της κεφτριαξόνης είναι ο σχηματισμός χολόλιθων στην χοληδόχο κύστη των σκύλων και, σε μικρότερο βαθμό, επίσης στους πιθήκους. Η κεφτριαξόνη δεν είχε καμία επίδραση στις αναπαραγωγικές παραμέτρους και αποδείχθηκε ότι δεν έχει ούτε μεταλλαξιογόνο ούτε αντιγονική δραστηριότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα**

Το φιαλίδιο με την ενέσιμη σκόνη δεν περιέχει άλλα έκδοχα.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Η κεφτριαξόνη δε θα 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 και φλουκοναζόλη και με τις αμινογλυκοσίδες.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

Μετά την ανασύστασή τους, τα διαλύματα διατηρούνται για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή για 24 ώρες στο ψυγείο. Κατά γενικό κανόνα, τα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ετοιμασία τους.

Το προϊόν φυλάσσεται 36 μήνες στη συνήθη συσκευασία του εμπορίου.

#### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διατήρηση του προϊόντος**

Το προϊόν πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και μακριά από τα παιδιά.  
Μετά την ανασύσταση το προϊόν χρησιμοποιείται αμέσως (το πολύ εντός 6ωρών).

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

Γυάλινο άχρουν φιαλίδιο (ύαλος τύπου III), κλεισμένο με ελαστομερές πώμα εσωτερικά και με πώμα αλουμινίου εξωτερικά. Επί του φιαλιδίου υπάρχει ετικέτα που αναγράφει τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας και περιέχει Ceftriaxone σε μορφή σκόνης

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο σκόνης ή 10 φιαλίδια σκόνης μαζί με ένα φύλλο οδηγιών για τον χρήστη.

#### **6.6. Οδηγίες για την χρήση**

Προσοχή :

- \* Επίσης η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να διαλύεται με άλλους διαλύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στον "τρόπο χρήσης", δεδομένου ότι είναι δυνατόν να υπάρχει ασυμβατότητα.
- \* Τα διαλύματα με νερό χορηγούνται ενδοφλέβια.
- \* Η σκόνη κεφτριαξόνης πρέπει απαραίτητα να ανασυσταθεί πριν από την χρήση

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

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

1487/10-1-2011