**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ceftriaxone Kabi 2 g σκόνη για την παρασκευή διαλύματος για έγχυση.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο σκόνης για την παρασκευή διαλύματος για έγχυση περιέχει ceftriaxone sodium ισοδύναμο με 2 g κεφτριαξόνης.

Περιεκτικότητα σε νάτριο: 166 mg (ισοδύναμο με 7.2 mmol).

Τα προϊόντα δεν περιέχουν έκδοχα ή συντηρητικά.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Σκόνη για την παρασκευή διαλύματος για έγχυση.

Τα φιαλίδια περιέχουν μια άσπρη έως υποκίτρινη σκόνη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

H κεφτριαξόνη ενδείκνυται για την θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων που προκαλούνται από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στην κεφτριαξόνη (δείτε το λήμμα 5.1) και στην περίπτωση που η παρεντερική θεραπεία είναι απαραίτητη:

* Λοιμώξεις των οφθαλμών, ρινός και λαιμού
* Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
* Λοιμώξεις του νεφρού και των ουροφόρων οδών
* Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων συμπεριλαμβανομένων και των λοιμώξεων των τραυμάτων
* Λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της γονόρροιας
* Κοιλιακές λοιμώξεις (περιτονίτιδα)
* Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων
* Σηψαιμικές λοιμώξεις
* Μηνιγγίτιδα
* Περιεγχειρητική προφύλαξη στους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων
* Μπορρελίωση της νόσου Lyme (στάδια II και III)
* Θεραπεία του ουδετεροπενικού πυρετού

Πρέπει να λαμβάνονται υπ’όψη οι επίσημες τοπικές οδηγίες για την κατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Ceftriaxone Kabi 2g σκόνη για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος μπορεί να χορηγηθεί με αργή ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση ή με βαθιά ενδομυϊκή ένεση μετά από την ανασύσταση του διαλύματος σύμφωνα με τις οδηγίες που δίδονται παρακάτω (δείτε το λήμμα 6.6).

Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης πρέπει να καθορίζονται σύμφωνα με την σοβαρότητα και το σημείο της λοίμωξης, την ευαισθησία του μικροοργανισμού που την προκάλεσε και την ηλικία και κατάσταση του ασθενή.

Συνήθης δοσολογία

*Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας άνω των 12 ετών με βάρος σώματος* ≥ *50 kg:*

Η συνήθης δοσολογία είναι 1 με 2 g κεφτριαξόνης, χορηγούμενη μια φορά την ημέρα (κάθε 24 ώρες). Σε σοβαρές λοιμώξεις ή λοιμώξεις που προκλήθηκαν από μέτρια ευαίσθητους μικρο-οργανισμούς η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 4 g, χορηγούμενα μια φορά την ημέρα ενδοφλέβια.

*Νεογέννητα βρέφη (ηλικίας από 0 – 14 ημερών):*

20 – 50 mg ανά kg βάρους σώματος μια φορά την ημέρα (24ωρο ενδιάμεσο διάστημα).

Ακόμη και σε σοβαρές λοιμώξεις η ημερήσια δόση των 50mg ανά kg βάρους σώματος δεν πρέπει να υπερβεί.

*Παιδιά ηλικίας 15 ημερών – 12 ετών με βάρος σώματος < 50 kg:*

20-80 mg ανά kg βάρους σώματος ενδοφλεβίως μια φορά την ημέρα (24ωρο ενδιάμεσο διάστημα).

Σε σοβαρές λοιμώξεις η ημερήσια δοσολογία των 80mg ανά kg βάρους σώματος δεν πρέπει να υπερβεί, εκτός από την περίπτωση της μινιγγίτιδας (δείτε: Ιδιαίτερες δοσολογικές οδηγίες).

Παιδιά με βάρος σώματος 50kg ή περισσότερο λαμβάνουν την συνήθη δοσολογία των ενηλίκων μια φορά την ημέρα (δείτε παραπάνω).

*Ηλικιωμένοι:*

Στους ηλικιωμένους ασθενείς οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι οι ίδιες με των ενηλίκων – χωρίς διαφοροποιήσεις.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ηλικιακή ομάδα | Συνήθης δοσολογία | Συχνότητα |
| Νεογέννητα βρέφη (ηλικία 0– 14 ημερών) | 20 – 50 mg/kgμέγιστη: 50 mg/kg | Άπαξ ημερησίως |
| Παιδιά (15 ημερών - 12ετών), < 50 kg) | 20 - 80 mg/kg μέγιστη: 80 mg/kg(- 100 mg/kg στην μινιγγίτιδα) | Άπαξ ημερησίως |
| Έφηβοι (12 - 17 ετών,>50 kg) | 1 - 2 gμέγιστη: 4 g | Άπαξ ημερησίως |
| Ενήλικες (> 17 ετών) | 1 - 2 gμέγιστη: 4 g | Άπαξ ημερησίως |
| Ηλικιωμένοι | 1 - 2 gμέγιστη: 4 g | Άπαξ ημερησίως |

Ιδιαίτερες δοσολογικές οδηγίες

*Μηνιγγίτιδα:*

Η θεραπεία ξεκινά με 100mg ανά kg βάρους σώματος μία φορά την ημέρα –μην υπερβαίνοντας τα 4g την ημέρα. Αφού καθοριστεί η ευαισθησία του παθογόνου η δόση μπορεί να μειωθεί ανάλογα.

Στα νεογνά ηλικίας 0 – 14 ημερών η δόση δεν πρέπει να υπερβεί τα 50 mg/kg/24 h.

*Περιεγχειρητική προφύλαξη:*

Η συνήθης ημερήσια δοσολογία της κεφτριαξόνης πρέπει να χορηγηθεί 30-90 λεπτά πριν την επέμβαση. Μια μεμονωμένη χορήγηση είναι συνήθως αρκετή.

*Γονόρροια:*

Στην μη επιπλεγμένη γονόρροια ενηλίκων και εφήβων άνω των 12 ετών ή στους έχοντες βάρος σώματος άνω των 50 kg, πρέπει να χορηγηθεί ενδομυϊκά μια μεμονωμένη δόση κεφτριαξόνης των 250 mg. Μπορεί να είναι απαραίτητο να αυξηθεί η δόση στην περίπτωση λιγότερο ευαίσθητων μικρο-οργανισμών. Για αυτήν την δοσολογική σύσταση υπάρχουν διαθέσιμες άλλες δοσολογικές μορφές.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από *Treponema pallidum* (σύφιλη) πρέπει να αποκλειστεί πριν την έναρξη θεραπείας με κεφτριαξόνη.

*Μπορρελίωση της νόσου Lyme (στάδια II και III):*

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών η θεραπευτική δόση είναι 2g/ημέρα κεφτριαξόνη και η θεραπεία πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον 14 ημέρες. Σε σοβαρές περιπτώσεις, υπάρχουν αναφορές δοσολογιών έως 4g την ημέρα.

Σε παιδιά ηλικίας έως 12 ετών, η δοσολογία είναι 50 με 100 mg/kg βάρους σώματος μια φορά την ημέρα μέχρι την μέγιστη δόση των 2g, για τουλάχιστον 14 ημέρες.

*Νεφρική ανεπάρκεια:*

Στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης >10 ml/min, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας της κεφτριαξόνης υπο την προϋπόθεση ότι η ηπατική λειτουργία είναι φυσιολογική. Στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/min η ημερήσια δοσολογία κεφτριαξόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2g στους ενήλικες ασθενείς.

*Ηπατική ανεπάρκεια:*

Στους ασθενείς με ηπατική νόσο η ημερήσια δοσολογία κεφτριαξόνης δεν πρέπει να διαφοροποιηθεί υπο την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική (δείτε το λήμμα 4.8).

*Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια*

Στην περίπτωση ταυτόχρονης νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας θα πρέπει σε τακτά χρονικά διαστήματα να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης στον ορό και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία στα παιδιά και τους ενήλικες (δείτε λήμματα 4.4 και 5.2).

*Αιμοδιύλιση και Περιτοναιοδιύλιση:*

Καθώς η κεφτριαξόνη διυλίζεται μόνον σε ένα πολύ μικρό βαθμό, δεν υπάρχει η ανάγκη για χορήγηση επιπλέον δόσης κεφτριαξόνης μετά την διύλιση. Οι συγκεντρώσεις στον ορό πρέπει ωστόσο να παρακολουθούνται, για να διαπιστωθεί αν προσαρμογές της δοσολογίας είναι απαραίτητες, καθώς ο ρυθμός απέκκρισης σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι μειωμένος.

Στους ασθενείς υπό συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή διύλιση (CAPD), η κεφτριαξόνη μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλεβίως ή στην περίπτωση των σχετιζόμενων με CAPD λοιμώξεων μπορεί να προστεθεί απευθείας στο διάλυμα της διύλισης (π.χ. 1 – 2 g κεφτριαξόνη στο πρώτο διάλυμα διύλισης της αντίστοιχης ημέρας θεραπείας) (δείτε το λήμμα 6.6).

Μέθοδος χορήγησης

Διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο (π.χ. διάλυμα Ringer’s ή Hartmann’s) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην ανασύσταση των φιαλιδίων κεφτριαξόνης ή στην περαιτέρω αραίωση του ανασυσταμένου φιαλιδίου για ενδοφλέβια χορήγηση επειδή μπορεί να δημιουργηθεί ίζημα. Η καθίζηση της ασβεστούχου κεφτριαξόνης μπορεί επίσης να παρουσιαστεί όταν η κεφτριαξόνη αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο στην ίδια γραμμή ενδοφλέβιας χορήγησης. Για το λόγο αυτό, η κεφτριαξόνη και τα διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο δεν πρέπει να αναμιγνύονται ή να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4 και 6.2).

Για χορήγηση με σύντομη έγχυση, το Ceftriaxone Kabi 2g θα πρέπει να διαλυθεί σε 40-50ml διαλύματος έγχυσης χλωριούχου νατρίου 0,9% ή σε διάλυμα έγχυσης γλυκόζης 5%. Για πληροφορίες σχετικά με την ασυμβατότητα άλλων διαλυμάτων για έγχυση δείτε το λήμμα 6.2. Η έγχυση πρέπει να γίνει σε χρόνο διαρκείας τουλάχιστον 30 λεπτά.

Τα ανασυστάμενα διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά. Μόνο διαυγή διαλύματα ελεύθερα εμφανών σωματιδίων πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Το ανασυσταμένο προϊόν είναι για μια μόνο χορήγηση και οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Διάρκεια της θεραπείας

Η συνήθης διάρκεια θεραπείας εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης. Γενικά η χορήγηση της κεφτριαξόνης πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 48 με 72 ώρες μετά την σταθεροποίηση στα φυσιολογικά επίπεδα της θερμοκρασίας του σώματος και αφού έχουν ληφθεί ενδείξεις εκμηδενισμού των βακτηρίων. Οι συνιστώμενες δοσολογίες για ιδιαίτερες ενδείξεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην κεφτριαξόνη, την δραστική ουσία ή σε άλλες κεφαλοσπορίνες.

Προηγούμενη άμεση και/ή σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας σε μια πενικιλίνη ή σε οποιαδήπoτε από τα άλλα προϊόντα των β-λακταμασών (δείτε το λήμμα 4.4).

Η κεφτριαξόνη αντενδείκνυται σε:

• πρόωρα νεογνά έως την διορθωμένη ηλικία των 41 εβδομάδων (εβδομάδες κύησης + εβδομάδες ζωής),

• τελειόμηνα νεογνά (ηλικίας έως 28 ημερών)

• με ίκτερο, είτε έχουν υποχολερυθριναιμία ή είναι οξειδωτικά καθώς αυτές είναι καταστάσεις κατά τις οποίες η δέσμευση της χολερυθρίνης είναι πιθανό να είναι ανεπαρκής

• εάν χρειάζονται (ή αναμένεται να χρειαστούν) ενδοφλέβια θεραπεία με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο λόγω του κινδύνου ιζηματοποίησης της ασβεστούχου κεφτριαξόνης (δείτε τα λήμματα 4.4, 4.8 και 6.2).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφύλαξία**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρουσιαστούν σε όλους τους βαθμούς σοβαρότητας έως και της αναφυλακτικής καταπληξίας (δείτε το λήμμα 4.8).

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να προσδιοριστούν οποιαδήποτε άλλα είδη προηγούμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην πενικιλλίνη ή σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα των β-λακταμασών λόγω πιθανής διασταυρούμενης αλλεργίας.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενάντια στην κεφτριαξόνη είναι πιο πιθανές σε ασθενείς με οποιουδήποτε άλλου είδους αντίδραση υπερευαισθησίας ή βρογχικό άσθμα.

Οι ενέσεις με κεφτριαξόνη πρέπει να γίνονται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση, καθώς οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται γρηγορότερα και εξελίσσονται πιο σοβαρά μετά από ενδοφλέβια ένεση (δείτε το λήμμα 4.8).

Οι σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αναφυλακτικής καταπληξίας απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης κεφτριαξόνης και την έναρξη λήψης κατάλληλων μέτρων έκτακτης ανάγκης.

Στην περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας που συνοδεύεται από ηπατική ανεπάρκεια, απαιτείται μείωση της δοσολογίας όπως περιγράφεται στο λήμμα 4.2.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας, τα επίπεδα της κεφτριαξόνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Κάθε χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να οδηγήσει στον πολλαπλασιασμό των παθογόνων που είναι ανθεκτικοί στην χρησιμοποιούμενη δραστική ουσία. Ενδείξεις επακόλουθων δευτερευόντων λοιμώξεων με τέτοια παθογόνα (συμπεριλαμβανομένων των candida και fungi) πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά. Οι δευτερεύουσες λοιμώξεις πρέπει να θεραπεύονται κατάλληλα (δείτε επίσης το λήμμα 5.1).

Η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα που προκαλείται κυρίως από το *clostridium difficile,* μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή θα πρέπει να λαμβάνεται υπ’όψη στους ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή και επίμονη, καθώς και αιμορραγική διάρροια κατά την διάρκεια ή μετά την θεραπεία με κεφτριαξόνη (δείτε επίσης το λήμμα 4.8).

Διακοπή της θεραπείας με κεφτριαξόνη θα πρέπει να ληφθεί υπ’όψη σε σχέση με την υποκείμενη ένδειξη και θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα, χορήγηση συγκεκριμένων αντιβιοτικών / χημειοθεραπευτικά με αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα. Τα αντιπερισταλτικά αντενδείκνυνται.

***Αλληλεπιδράσεις με προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο***

Έχουν περιγραφεί περιστατικά θανατηφόρων αντιδράσεων με ασβεστούχα ιζήματα κεφτριαξόνης στους πνεύμονες και τους νεφρούς σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά ηλικίας κάτω του ενός μηνός. Τουλάχιστον ένα από αυτά είχε λάβει κεφτριαξόνη και ασβέστιο σε διαφορετικούς χρόνους και από διαφορετικές γραμμές ενδοφλέβιας χορήγησης. Στα διαθέσιμα δεδομένα, δεν υπάρχουν αναφορές επιβεβαιωμένων καθιζήσεων σε ασθενείς άλλους από νεογνά, που έλαβαν θεραπεία με κεφτριαξόνη και διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο ή οποιαδήποτε άλλα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι τα νεογνά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καθίζησης της ασβεστούχου κεφτριαξόνης σε σύγκριση με άλλες ηλικιακές ομάδες.

Σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικιακής ομάδας η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιχθεί ή να χορηγηθεί ταυτόχρονα με οποιαδήποτε ενδοφλέβια διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο, ακόμη και μέσω διαφορετικών γραμμών έγχυση ή σε διαφορετικά σημεία έγχυσης. Ωστόσο, σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 28 ημερών η κεφτριαξόνη και τα διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο μπορούν να χορηγηθούν διαδοχικά το ένα μετά το άλλο εάν χρησιμοποιούνται γραμμές έγχυσης σε διαφορετικά σημεία ή εάν οι γραμμές έγχυσης αντικατασταθούν ή ξεπλυθούν σχολαστικά μεταξύ των εγχύσεων με φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα για την αποφυγή καθίζησης. Σε ασθενείς που χρειάζονται συνεχή έγχυση με διαλύματα Ολικής Παρεντερικής Διατροφής (TPN) που περιέχουν ασβέστιο, οι επαγγελματίες της υγείας θα μπορούσαν να εξετάσουν την χρήση εναλλακτικών αντιβιοτικών θεραπειών, οι οποίες δεν φέρουν παρόμοιο κίνδυνο καθίζησης. Εάν η χρήση της κεφτριαξόνης θεωρείται απαραίτητη σε ασθενείς που χρειάζονται συνεχή διατροφή, τα διαλύματα Ολικής Παρεντερικής Διατροφής και η κεφτριαξόνη μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα από διαφορετικές γραμμές έγχυσης και από διαφορετικά σημεία. Εναλλακτικά, η έγχυση της Ολικής Παρεντερικής Διατροφής θα μπορούσε να διακοπεί για την περίοδο της έγχυσης κεφτριαξόνης, λαμβάνοντας υπόψη τις συμβουλές για έκπλυση των γραμμών έγχυσης μετά των διαλυμάτων. (δείτε τα λήμματα 4.3, 4.8, 5.2 και 6.2).

Λόγω του κινδύνου φυσικών και χημικών ασυμβατοτήτων το Ceftriaxone Kabi 1 g πρέπει να ανασυστάται και να αναμυγνύεται μόνον με τα διαλύματα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο λήμμα 4.2.

Η κεφτριαξόνη μπορεί να ιζηματοποιηθεί στην χοληδόχο κύστη και στους νεφρούς και έπειτα να ανιχνεύεται ως σκιές στο υπερηχογράφημα (δείτε το λήμμα 4.8). Αυτό μπορεί να συμβεί σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας, αλλά είναι πιο πιθανό να συμβεί σε βρέφη και μικρά παιδιά που τους δίνεται συνήθως μεγαλύτερη δόση κεφτριαξόνης με βάση το βάρος σώματος.

Σε παιδιά δοσολογίες μεγαλύτερες από 80 mg/kg βάρους σώματος πρέπει να αποφεύγονται – εκτός από την μηνιγγίτιδα – λόγω του αυξημένου κινδύνου ιζημάτων στις χοληφόρους. Δεν υπάρχει καθαρή απόδειξη ανάπτυξης χολόλιθων ή οξείας χολοκυστίτιδας σε παιδιά ή βρέφη που έλαβαν θεραπεία με κεφτριαξόνη, ενδείκνυται η συντηρητική διαχείριση των ιζημάτων της κεφτριαξόνης στην χοληδόχο κύστη (δείτε επίσης το λήμμα 4.8).

Οι ασθενείς με κίνδυνο για χολόσταση / ίζημα, π.χ. που προηγείται μιας μεγάλης θεραπείας, σοβαρής ασθένειας και ολικής παρεντερικής διατροφής, έχουν αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας (δείτε επίσης το λήμμα 4.8). Ο ρόλος της σχετιζόμενης με την κεφτριαξόνη ιζηματοποίηση στις χοληφόρους οδούς δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Οι κεφαλοσπορίνες ως κατηγορία τείνουν να απορροφώνται στην επιφάνεια των μεμβρανών των αιμοπεταλίων και να αντιδρούν με τα αντισώματα τα οποία κατευθύνονται ενάντια του φαρμακευτικού προϊόντος για να δώσουν θετικά αποτελέσματα της δοκιμασίας κατά Coombs και περιστασιακά μια μάλλον ήπια αιμολυτική αναιμία. Από αυτήν την άποψη μπορεί να υπάρξουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με τις πενικιλίνες.

Σε ύποπτες ή αποδεδειγμένες λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa*, τα υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας (> 60 %) για την κεφτριαξόνη σε τουλάχιστον μερικές Ευρωπαϊκές χώρες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (δείτε το λήμμα 5.1). Σε λοιμώξεις που προκαλούνται από *Pseudomonas aeruginosa* με αποδεδειγμένη ευαισθησία στην κεφτριαξόνη ένας συνδυασμός με αμινογλυκοσίδες είναι εγγυημένος για να αποφευχθεί η δευτερεύουσα ανθεκτικότητα. Σε λοιμώξεις που προκαλούνται από άλλα βακτήρια σε ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό η παρεμβατική θεραπεία με κεφτριαξόνη πρέπει να συνδυάζεται με μια αμινογλυκοσίδη.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης κεφαλοσπορινών και αμινογλυκοσίδων η φυσική και χημική ασυμβατότητα και ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας των ότων και των νεφρών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Η παρακολούθηση την νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και οι αιματολογικοί παράμετροι σε τακτικά χρονικά μεσοδιαστήματα ενδείκνυνται κατά την μακρόχρονη θεραπεία (δείτε το λήμμα 4.8).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 7.2 mmol (ή 166 mg) νάτριο ανά δόση το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς υπο ελεγχόμενη σε νάτριο δίαιτα.

Στην περίπτωση ενδομυϊκής χορήγησης της κεφτριαξόνης η περίληψη χαρακτηριστικών του επιλεγμένου προϊόντος λιδοκαΐνης για την ανασύσταση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Βακτηριοστατικά αντιβιοτικά

Τα βακτηριοστατικά αντιβιοτικά, όπως η χλωραμφαινικόλη και η τετρακυκλινη, μπορεί να ανταγωνιστούν την δράση των βακτηριοκτόνων αντιβιοτικών όπως η κεφτριαξόνη, ιδιαίτερα στις οξείες λοιμώξεις που συνοδεύονται με ταχύ πολλαπλασιασμό των μικρο-οργανισμών.

Για το λόγο αυτό η ταυτόχρονη χορήγηση κεφτριαξόνης και βακτηριοστατικών αντιβιοτικών δεν συνιστάται.

Κεφτριαξόνη/προβενεκίδη:

Αντίθετα με τις άλλες κεφαλοσπορίνες η προβενεκίδη δεν εμποδίζει την σωληναριακή απέκκριση της κεφτριαξόνης.

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά:

Η κεφτριαξόνη μπορεί να επηρεάσει αντίστροφα την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς συνιστάται να χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά μη-ορμονικά μέτρα αντισύλληψης.

Άλλα:

*Εργαστηριακές – διαγνωστικές δοκιμασίες*

Η δοκιμασία κατά Coombs μπορεί να δώσει ψευδο-θετικά αποτελέσματα κατά την διάρκεια της θεραπείας με κεφτριαξόνη (δείτε το λήμμα 4.4).

Μη – ενζυματικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας της γλυκόζης στα ούρα μπορεί να δώσει ψευδο-θετικά αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό, ο προσδιορισμός στα ούρα της γλυκόζης κατά την διάρκεια της θεραπείας με κεφτριαξόνη πρέπει να πραγματοποείται ενζυματικά

Η κεφτριαξόνη μπορεί να δώσει ψευδο-θετικά αποτελέσματα προσδιορισμού της γαλακτόζης στο αίμα.

**4.6 Kύηση και γαλουχία**

Κύηση

Για την κεφτριαξόνη, υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για τις εκτιθέμενες εγκυμοσύνες .Η κεφτριαξόνη διασχίζει τον φραγμό του πλακούντα. Οι μελέτες στα ζώα δεν δείχνουν αναπαραγωγική τοξικότητα. Επειδή η ασφάλεια για τις ανθρώπινες εγκυμοσύνες δεν έχει καθιερωθεί η κεφτριαξόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν ενδείκνυται σαφώς.

Γαλουχία

Η κεφτριαξόνη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Διάρροια και μυκητιάσεις των βλεννωδών μεμβρανών θα μπορούσε να συμβεί στο βρέφος που θηλάζει, έτσι ώστε η γαλουχία μπορεί να πρέπει να διακοπεί. Η πιθανότητα ευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Η κεφτριαξόνη θα πρέπει μόνο να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας ύστερα από μια προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου από τον ιατρό.

Γονιμότητα

Σε μια μη κλινική μελέτη, μια μείωση του σπέρματος παρατηρήθηκε. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη,

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η κεφτριαξόνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση ή ο ίλιγγος (δείτε το λήμμα 4.8) πρέπει να λαμβάνονται υπ’όψιν.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

 Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (ηλικίας <28 ημερών) που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια κεφτριαξόνη και ασβέστιο. Ιζήματα άλατος ασβεστούχου κεφτριαξόνης έχουν παρατηρηθεί στους πνεύμονες και τους νεφρούς μετά θάνατο. Ο υψηλός κίνδυνος ιζηματοποίησης στα νεογνά οφείλεται στον χαμηλό όγκο αίματος και τον παρατεταμένο χρόνο ημιζωής συγκριτικά με τους ενήλικες (δείτε παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.2).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, παρατηρηθήκαν σε σχέση με την χορήγηση κεφτριαξόνης που ταξινομήθηκε κατά κατηγορίες των συχνοτήτων που είναι καταχωρημένες παρακάτω.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Συστήματος Οργάνων** | Πολύ συχνές ≥1/10 | Συχνές≥1/100 to <1/10 | Μη συχνές≥1/1,000 to <1/100 | Σπάνιες ≥1/10,000 to <1/1,000 | Πολύ σπάνιες <1/10,000 |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  |  |  | Ηωσινοφιλία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία | Ακοκκιοκυτταραιμία (<500/mm3), κυρίως μετά από θεραπεία 10-ημερών και μια ολική δόση 20 g κεφτριαξόνη και περισσότερο κεφτριαξόνη και διαταραχές πήξης του αίματος, θρομβοκυτταροπενία, Μικρή επιμήκυνση στο χρόνο της προθρομβίνης..Αναιμία (συμπεριλαμβανομένου αιμολυτικής αναιμίας).  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  |  | Πονοκέφαλος, ζάλη, ίλλιγγος  |  |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος |  |  | Στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, ανορεξία, ναυτία, εμετός, κοιλιακό άλγος, υδαρά κόπρανα ή διάρροια.1 |  | Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα 2 |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών  |  |  | Ολιγουρία, αύξηση της κρεατινίνης στον ορό.  | Ιζήματα της κεφτριαξόνης στα νεφρά σε παιδιά μεγαλύτερα από 3 ετών. 3 |  |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  |  | Μυκητιάσεις γεννητικών οργάνων, Υπερλοιμώξεις με μη ευαίσθητους μικροοργανισμούς.  |  |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης |  | Φλεβίτιδα η οποία ακολουθεί την ενδοφλέβια χορήγηση η οποία μπορεί να ελαττωθεί με αργή ένεση (περισσότερο από 2-4 λεπτά). Πόνος στο σημείο χορήγησης. 4 |  |  |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  | Αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ δερματίτιδα, ,κνίδωση, εξάνθημα), κνησμός, οιδηματώδης πρήξιμο του δέρματος και των αρθρώσεων. 5Φαρμακευτικός πυρετός, ρίγη |  | Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας εως και αναφυλακτικό σοκ Σύνδρομο Lyell **/** τοξική επιδερμόλυσηStevens-Johnson σύνδρομο ή πολύμορφο Ερύθημα (Για επείγοντα μέτρα δείτε την ενότητα 4.4).  |  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Ίζηματοποίηση του άλατος της ασβεστιούχου κεφτριαξόνης στην χοληδόχο κύστη των παιδιών. Αυτή η διαταραχή είναι σπάνια στους ενηλίκους \* | Αυξημένα ένζυμα ήπατος στον ορό (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση). |  | Πανγκρεατίτιδα |  |

1Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως ήπιες και συχνά υποχωρούν κατά τη διάρκεια, μετά την διακοπή της θεραπείας.

2 Εάν σοβαρή, επιμένουσα διάρροια συμβεί κατά τη διάρκεια ή μετά την θεραπεία, η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα θα πρέπει να ληφθεί υπ’όψιν η οποία είναι μια σοβαρή, ακόμα και θανατηφόρα επιπλοκή που συχνα προκαλείται από το *Clostridium difficile* (δείτε επίσης ενότητα 4.4).

3 Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες σύμβαίνουν όταν χορηγηθούν είτε υψηλές δόσεις (π.χ 80mg/kg ΒΣ ανά ημέρα και περισσότερο) ή με ολικές δόσεις πάνω από 10g κεφτριαξόνης (η οποία είναι πάνω από την μέγιστη ημερήσια δόση των 4g) και που παρουσιάζουν διάφορους παράγοντες κινδύνου (π.χ περιορισμένη προμήθεια υγρών). Ώστόσο αυτό το σύμπτωμα είναι αναστρέψιμο μετά την διακοπή της κεφτριαξόνης.

4 Σε ταχείες αντιδράσεις ασυμβατότητας ενδοφλέβιας ένεσης όπως αίσθημα ζέστης ή ναυτία μπορεί να συμβούν τα οποία μπορεί να αποφευχθούν με την αργή ένεση (2-4 λεπτά).

5Θεραπεία της σπειροχείτωσης όπως της μπορρελίωσης κατά lyme μπορεί να οδηγήσει σε «αντιδράσεις Herxheimer» όπως πυρετός, ρίγη, πονοκέφαλος και πόνος αρθρώσεων. Αυτό είναι ένα επακόλουθο του βακτηριοκτόνου αποτελέσματος της κεφτριαξόνης στο Borrelia burgdorferi. Οι ασθενείς ενημερώνονται ότι είναι ένα συχνό αποτέλεσμα, το οποίο είναι συνήθως αυτόπεριοριζόμενο της αντιβιοτικής θεραπείας της μπορρελίωσης κατά Lyme.

Συμπτώματα όπως οι δερματικές αντιδράσεις, κνησμός, πυρετός, λευκοπενία, αύξηση στα ένζυμα του ήπατος, αναπνευστικές διαταραχές και πόνος στις αρθρώσεις έχουν περιγραφεί συχνά μετά την παρατεταμένη θεραπεία της μπορρελίωσης κατά lyme με την κεφτριαξόνη. Εν μέρει αυτές οι διαταραχές ανταποκρίνονται στα συμπτώματα της μπορρελίωσης κατά lyme.

\* Έχουν υπάρξει αναφορές από υπερηχογραφικές ανωμαλίες στην χοληδόχο κύστη των ασθενών που τους χορηγείται κεφτριαξόνη, κάποιοι ασθενείς έχουν συμπτώματα ασθένειας της χοληδόχου κύστης. Αυτές οι ανωμαλίες εμφανίζονται στα υπερηχογραφήματα ως μια ηχώ χωρίς ακουστική σκιά ή σαν ηχώ με ακουστική σκιά που υπενίσσεται ένα εναιώρημα στερεών σε υγρο το οποίο μπορεί να ερμηνευθεί ως πέτρες στη χοληδόχο κύστη. Η χυμική φύση της ύλης που ανιχνεύεται με υπέρχηχογράφημα έχει καθορισθεί κυρίως σαν άλας του ασβεστίου και της κεφτριαξόνης. Η κατάσταση φαίνεται να είναι παροδική και αναστρέψιμη μετά την διακοπή της κεφτριαξόνης και σύσταση συντηρητικής διαχείρισης.

.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας.

Συμπτώματα δηλητηρίασης

Τυπικές ενδείξεις υπερδοσολογίας μπορεί να αναμένεται να ανταποκρίνονται στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κολικοί εμφανίζονται πολύ σπάνια παρουσία νεφροπάθειας ή χολολιθίασης όταν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις χορηγούμενες πιο συχνά και πιο γρήγορα από ότι συνιστάται.

Θεραπεία δηλητηρίασης

Η πλεονάζουσα συγκέντρωση της κεφτριαξόνης δεν μπορεί να μειωθεί με αιμοδυΐλιση ή περιτοναϊκή δυΐλιση. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Συνιστώνται συμπτωματικά θεραπευτικά μέτρα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η κεφτριαξόνη είναι ένα ενδοφλέβια χορηγούμενο αντιβιοτικό των β-λακταμασών με βακτηριοκτόνο δράση της φαρμακοθεραπευτικής κατηγορίας των Κεφαλοσπορινών.

κωδικός ATC: J01DD04

Τρόπος δράσης:

Η βακτηριοκτόνος δράση της κεφτριαξόνης είναι αποτέλεσμα της αναστολής της σύνθεσης του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος (κατά την διάρκεια της ανάπτυξης) που προκαλείται από την αναστολή των πρωτεινών που δεσμεύονται με την Πενικιλλίνη (PBPs) όπως οι τρανσπεπτιδάσες.

PK-PD αναλογία

Το εύρος της βακτηριοκτόνου δράσης εξαρτάται από την χρονική περίοδο κατά την οποία τα επίπεδα στον ορό υπερβαίνουν την ελάχιστη συγκέντρωση αναστολής (MIC) του παθογόνου.

Μηχανισμός αντίστασης:

- αδρανοποίηση από β-λακταμάσες. Η κεφτριαξόνη μπορεί να υδρολυθεί από κάποιες β-λακταμάσες, ιδιαίτερα από τις β-λακταμάσες διευρημένου φάσματος (extended-spectrum β-lactamases-ESBLs) οι οποίες μπορούν να βρεθούν σε είδη των *Escherichia coli* ή των *Klebsiella pneumoniae*, ή από χρωμοσωμικά κωδικοποιημένες ή δομικές β-λακταμάσες του τύπου AmpC οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν στο *Enterobacter cloacae.* Για το λόγο αυτό λοιμώξεις που προκαλούνται από παθογόνα με επαγώγιμες, χρωμοσωμικά κωδικοποιημένες AmpC- β-λακταμάσες δεν πρέπει να θεραπευθούν με κεφτριαξόνη: *ακόμη και στις περιπτώσεις αποδεδειγμένης in-vitro ευαισθησίας* λόγω του κινδύνου επιλογής μεταλλαγμένων με συντεταγμένη έκφραση αποπιεσμένων AmpC- β-λακταμασών.

- μειωμένη τάση δημιουργίας δεσμών των PBPs με την κεφτριαξόνη. Η επίκτητη αντίσταση του *Pneumococcus* και άλλων *Streptococcus* προκαλείται από τις αλλαγές των ήδη υπαρχόντων PBPs ως αποτέλεσμα την διαδικασίας της μετάλλαξης. Αντίθετα με αυτό σχετικά με τον ανθεκτικό στην Μεθικιλλίνη-(Οξακιλλίνη)- *Staphylococcus*, η δημιουργία επιπλέον PBP με μειωμενη τάση δημιουργίας δεσμών με την κεφτριαξόνη ευθύνεται για την ανθεκτικότητα.

- ανεπαρκής διείσδυση της κεφτριαξόνης διαμέσου της εξωτερικής μεμβράνης των αρνητικών κατά gram βακτηρίων έτσι ώστε η αναστολή των PBPs να είναι ανεπαρκής.

- η παρουσία του μηχανισμού μεταφοράς (αντλίες εκροής) με την ικανότητα να μεταφέρουν την κεφτριαξόνη έξω από το κύτταρο.

Περισσότεροι από έναν από τους παραπάνω μηχανισμούς μπορούν να παρουσιαστούν σε ένα κύτταρο την ίδια στιγμή.

Μια μερική ή πλήρης διασταυρούμενη ανθεκτικότητα στην κεφτριαξόνη παρουσιάζεται με άλλες κεφαλοσπορίνες όπως η κεφοταξίμη ή η κεφταζιντίμη.

Όρια αναστολής

Οι συνηθισμένες σειρές αραίωσης χρησιμοποιούνται για την ανάλυση της κεφτριαξόνης. Οι παρακάτω ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής έχουν προσδιοριστεί για τα ευαίσθητα και ανθεκτικά μικρόβια:

EUCAST (Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον έλεγχο Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας) οριακά σημεία:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Παθογόνο | Ευαίσθητος | Ανθεκτικός |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| *Staphylococcus spp.* | --\* | --\* |
| *Streptococcus (serolog. Gr. A, B, C, G)* | --\*\* | --\*\* |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 0.5 mg/l\*\*\* | > 2 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | ≤ 0.12 mg/l\*\*\* | > 0.12 mg/l |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ .1 mg/l | > 2 mg/l |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤ 0.12 mg/l | > 0.12 mg/l |
| *Neisseria meningitidis* | ≤ 0.12 mg/l\*\*\* | > 0.12 mg/l |
| Not species-specific break points*\*\*\*\** | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

\*Η ευαισθησία των σταφυλόκοκκων στις κεφαλοσπορίνες έχει συναχθεί από την ευαισθήσια της κεφοξιτίνης.

\*\* Η ευαισθησία της β-λακτάμης των βήτα-αιμολυτικών ομάδων στρεπτόκοκκων Α, Β, C και G έχει συναχθεί από την ευαισθησία της πενικιλίνης.

\*\*\* Τα απομονωθέντα με τιμές MIC πάνω από την οριακή τιμή ευαισθησίας είναι πολύ σπάνιες ή δεν αναφέρονται ακόμα. Οι έλεγχοι για την ταυτοποίηση και αντιμικροβιακή ευαισθησία σε κάθε τέτοιο απομονωθέν πρέπει να επαναλαμβάνεται και εάν το αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί το απομονωθέν θα σταλεί σε εργαστήριο αναφοράς. Μέχρι να υπάρχει απόδειξη σχετικά με την κλινική ανταπόκριση για επιβεβαιωμένα απομονωθέντα με τιμές MIC πάνω από το ισχύοντα ανθεκτικό σημείο αναστολής θα πρέπει να αναφερονται σαν ανθεκτικά.

\*\*\*\* Τα σημεία αναστολής αναφέρονται σε μια ημερήσια ενδοφλέβια δόση των 1g x 1 και μια υψηλή δόση τουλάχιστον 2g x 1

***\*.***

Η υπερίσχυση της ανθεκτικότητας μπορεί να διαφορoποιείται γεωγραφικά και με το χρόνο για συγκεκριμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες για την ανθεκτικότητα είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα όταν γίνεται θεραπεία για σοβαρές λοιμώξεις. Όπως απαιτείται, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού όταν η τοπική υπερίσχυση της ανθεκτικότητας είναι τέτοια ώστε η χρήση ενός παράγοντα σε τουλάχιστον κάποιου τύπου λοιμώξεις είναι υπο αμφισβήτηση. Συγκεκριμένα στην περίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ή στην αποτυχία θεραπείας μια μικροβιολογική διάγνωση συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης του μικροβίου και της ευαισθησίας στου πρέπει να επιδιώκεται.

|  |
| --- |
| **Συνηθισμένα ευαίσθητα είδη**  |
| Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί  |
| *Staphylococcus aureus*\*MSSA  |
| *Streptococcus agalactiae* |
| *Streptococcus pneumoniae*\* |
| *Streptococcus pyogenes*\* |
|  |
| **Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί** |
| *Borrelia burgdorferi* |
|  |
| *Haemophilus influenzae*\* |
| *Moraxella catarrhalis\** |
| *Morganella morganii1* |
| *Neisseria gonorrhoeae* |
| *Neisseria meningitidis*\* |
| *Proteus mirabilis*\**1* |

|  |
| --- |
| **Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να αποτελεί πρόβλημα**  |
| **Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί** |
| *Staphylococcus aureus* |
| *Staphylococcus epidermidis+* |
| *Staphylococcus haemolyticus+* |
| *Staphylococcus hominis+* |
| **Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί** |
|  |
| *Citrobacter freundii1* |
| *Enterobacter aerognes* |
| *Enterobacter cloacae**Escherichia coli\*1* |
| *Klebsiella**pneumoniae****\*1*** |
| *Klebsiella oxytoca* |
| *Proteus vulgaris* |
| *Serratia marcescens* |
| **Αναερόβιοι**  |
| *Bacteroides fragilis* |

|  |
| --- |
| **Ενυπάρχοντες ανθεκτικοί οργανισμοί**  |
| **Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί** |
| *Enterococcus spp.* |
| *Listeria monocytogenes* |
| *Staphylococcus aureus MRSA* |
|  |
| **Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί** |
| *Acinetobacter baumannii+**Pseudomonas aeruginosa* |
| *Stenotrophomonas maltophilia* |
|  |
| **Αναερόβιοι** |
| *Clostridium difficile* |
|  |
| **Άλλοι** |
| *Chlamydia spp.* |
| *Chlamydophila spp.* |
| *Legionella pneumophila* |
| *Mycoplasma spp.* |
| *Treponema pallidum* |

\*Η κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί για ευαίσθητους απομονωμένους οργανισμούς σε εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

$ Είδη με φυσική μέτρια ευαισθησία.

1 Κάποια είδη παράγουν παρακινούμενες μη κατασταλμένες χρωμοσωμικά κωδικοποιημένες κεφαλοσπορινάσες και ESBLs (β-λακταμάσες διευρημένου φάσματος) και συνεπώς είναι κλινικά ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες.

+ Είδη για τα οποία έχει παρατηρηθεί συχνότητα ανθεκτικότητας 50% σε μια η περισσότερες περιοχές/χώρες εντός της Ε.Ε..

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η κεφτριαξόνη είναι μια κεφαλοσπορίνη για παρεντερική, ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση. Η κεφτριαξόνη δεν απορροφάται μετά από χορήγηση από το στόμα.

Μετά από δόση 1–2 g, οι συγκεντρώσεις έχουν δείξει να παραμένουν πάνω από τις τιμές MIC για τα περισσότερα παθογόνα που προκαλούν λοιμώξεις, για περισσότερες από 24 ώρες σε περισσότερους από 60 διαφορετικούς ιστούς (συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, καρδιάς, χοληφόρων, ήπαρ, αμυγδαλές, μέσου ωτός, ρινική βλενογόννο, οστά) και σε πολλά σωματικά υγρά (συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, υπεζωκοτικού υγρού καθώς επίσης του προστατικού υγρού και του υγρού του αρθριτικού υμένα).

***Απορρόφηση***

Η κεφτριαξόνη είναι απολύτως βιοδιαθέσιμη μετά από ενδομυϊκή χορήγηση με καθυστερημένη κορύφωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα (περίπου 80 mg/l) να παρουσιάζεται μεταξύ 2 και 3 ώρες μετά την χορήγηση της δόσης.

***Κατανομή***

Η κεφτριαξόνη κατανέμεται καλά σε διάφορα σημεία και διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα.

Ο μέσος όγκος κατανομής σε υγιείς ενήλικες είναι 0.13 l/kg.

Η κεφτριαξόνη αναστρέψιμα δεσμεύεται στην λευκωματίνη. Η δέσμευση είναι 95% σε συγκεντρώσεις του πλάσματος μικρότερες από 100 mg/l με το ποσοστό δέσμευσης να μειώνεται καθώς η συγκέντρωση αυξάνεται (στο 85% σε συγκεντρώσεις κεφτριαξόνης στο πλάσμα των 300 μg/ml).

***Επίπεδα στον ορό***

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση 1g κεφτριαξόνης για 30 λεπτά, τα επίπεδα στον ορό αμέσως μετά την διακοπή της διαδικασίας έγχυσης ήταν 123.2 μg/ml, και στα 94.81 μg/ml σε 1,5h, 57.8 μg/ml σε 4 h, 20.2 μg/ml σε 12 h και 4.6 μg/ml σε 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης. Μετά από μια ενδομυϊκή ένεση 1g κεφτριαξόνης η συγκέντρωση ανήλθε σε 79.2 μg/ml μετά από 1,5 ώρες, και έπειτα σε 58.2 µg/ml σε 4 h, 35.5 µg/ml σε 12 h και 7.8 μg/ml σε 24 h μετά την ένεση.

Η κεφτριαξόνη διαπερνά τους φλεγμαίνοντες μήνιγγες νεογνών, βρεφών και παιδιών. Στο ΕΝΥ επιτυγχάνονται ανώτατες συγκεντρώσεις των 18 mg/l, μετά από ενδοφλέβια δόση των 50–100 mg/kg, σε περίπου τέσσερις ώρες. Σε ενήλικες ασθενείς με μηνιγγίτιδα, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται μέσα σε 2-24 ώρες με δόση των 50 mg/kg.

Η κεφτριαξόνη διαπερνά τον πλακούντα και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις.

***Βιομεταβολή***

Η κεφτριαξόνη δεν υφίσταται συστηματικό μεταβολισμό, όμως δισπάται στο λεπτό έντερο από βακτηριακή δράση.

***Απέκκριση***

Σε εύρος δοσολογίας των 0.15 to 3 g οι τιμές ημίσιας ζωής απέκκρισης κυμαίνονται από 6 με 9 ώρες, η ολική κάθαρση του πλάσματος από 0.6–1.4 l/h και νεφρική κάθαρση από 0.3–0.7 l/h.

Το 50–60 % της κεφτριαξόνης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα ενώ η υπόλοιπη εκκρίνεται διαμέσου του χοληδόχου στα κόπρανα ως μικροβιολογικώς ανενεργών μεταβολιτών. Η κεφτριαξόνη συγκεντρώνεται στα ούρα. Οι συγκεντρώσεις στα ούρα είναι 5-10 φορές υψηλότερες από αυτές που ανιχνεύονται στο πλάσμα

Η κεφτριαξόνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με διύλιση. Αυτό εφαρμόζεται τόσο στην αιμοδιύλιση όσο και στην περιτοναϊκή διύλιση.

Ουρική απέκκριση γίνεται με σπειραματική διήθηση. Δεν λαμβάνει χώρα σωληναριακή απέκκριση. Για το λόγο αυτό, δεν αναμένται αύξηση στα επίπεδα του ορού κατά την ταυτόχρονη χορήγηση προβεβεκίδης και στην πράξη δεν ανιχνεύεται– ακόμη και σε υψηλότερες δόσεις π.χ. με 1-2 g προβενεκίδης.

***Μη γραμμικότητα***

Η φαρμακοκινητική της κεφτριαξόνης σε σχέση με την δόση είναι μη γραμμική. Αυτή η μη γραμμικότητα εξηγείται από μια μείωση των δεσμών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος που εξαρτώνται από την συγκέντρωση η οποία οδηγεί σε μια αντίστοιχη αύξηση στην κατανομή και απέκκριση.

Με εξαίρεση τον χρόνο ημίσιας ζωής για την απέκκριση, όλοι οι φαρμακοκινητικοί παράμετροι είναι δοσο-εξαρτώμενοι. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων 0,5 με 2 g έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση κατά 15%-36% πάνω από τις τιμές της μιας δόσης.

***Ιδιαίτερες ομάδες ασθενών***

*Ηλικιωμένοι άνω των 75 ετών:*

Η ημίσια ζωή της απέκκρισης της κεφτριαξόνης από το πλάσμα είναι περίπου 2 -3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με νέους ενήλικες.

*Νεογνά*

Σε νεογνά ηλικίας 3 ημερών, ο χρόνος ημίσιας ζωής της κεφτριαξόνης στον ορό είναι περίπου 16 ώρες και περίπου 9 ώρες σε νεογνά ηλικίας 9 έως 30 ημερών.

*Ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια:*

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένη απέκκριση κεφτριαξόνης στις χοληφόρους. Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν αυξημένη νεφρική απέκκριση κεφτριαξόνης. Η ημίσια ζωή απέκκρισης της κεφτριαξόνης σχεδόν δεν αυξάνεται σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Ασθενείς με ταυτόχρονη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να έχουν αυξημένη ημίσια ζωή απέκκρισης από το πλάσμα.

Στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, η ημίσια ζωή είναι εμφανώς μεγαλύτερη και φτάνει περίπου τις 14 ώρες.

***Φαρμακοκινητική σε ιδιαίτερες κλινικές καταστάσεις***

Κατά την πρώτη εβδομάδα, το 80% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα. Μετά την πάροδο ενός μηνός αυτό μειώνεται σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα ενός ενήλικα. Σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 8 ημερών ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής για την απέκκριση είναι συνήθως δύο με τρεις φορές μεγαλύτερος από εκείνον στους νέους ενήλικες.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα που στηρίζονται σε συμβατικές μέλετες στην οξεία τοξικότητα και γενοτοξικότητα δεν απέδειξαν άλλο ειδικό κίνδυνο για ανθρώπους από αυτούς που ήδη έχουν θεωρηθεί σε άλλες ενότητες της ΠΧΠ.

Μια ελάτωση στην συγκέντρωση του σπέρματος, όγκου και κινητικότητας παρατηρήθηκε σε αρουραίους σε μια δόση συγκρίσιμη ή χαμηλότερη από την ανθρώπινη δόση σε mg/kg. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους σε μια δόση περίπου 20 φορές την ανθρώπινη δόση. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα του εμβρύου ή τερατογένεση σε ποντίκια, αρουραίους και πρωτεύοντα θηλαστικά σε δόσεις 20, 20 και 3 φορές την ανθρώπινη δόση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Το Ceftriaxone Kabi 2g δεν περιέχει οποιαδήποτε έκδοχα ή συντηρητικά..

**6.2 Ασυμβατότητες**

Το φαρμακευτικό προϊόν Ceftriaxone Kabi 2 g δεν πρέπει να ανασυστάται με άλλα διαλύματα ανασύστασης εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο λήμμα 6.6.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να προστίθεται σε διαλύματα έγχυσης (διαμέσου των σωλήνων μιας συσκευής έγχυσης) εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο λήμμα 4.2!

Τα διαλύματα που περιέχουν κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιγνύονται με ή να προστίθενται σε άλλους παράγοντες. Συγκεκριμένα, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο (π.χ. διάλυμα Ringer’s, διάλυμα Hartmann’s) για την ανασύσταση των φιαλιδίων κεφτριαξόνης ή για την περαιτέρω αραίωση ενός ανασυσταμένου φιαλιδίου για ενδοφλέβια χορήγηση καθώς μπορεί να δημιουργηθεί ίζημα. Η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιχθεί ή να χορηγηθεί ταυτόχρονα με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο (βλ. παράγραφο 4.2, 4.3, 4.4 και 4.8).

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να αναμιγνύεται και δεν πρέπει να συγχορηγείται με τα παρακάτω φαρμακευτικά προιόντα λόγω ασυμβατότητας

* Αμινογλυκοσίδες. Λόγω φυσικοχημικής ασυμβατότητας με όλες τις αμινογλυκοσίδες, η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε μία σύριγγα ή διάλυμα για έγχυση μαζί με αμινογλυκοσίδες. Τα δύο αντιβιοτικά πρέπει να ενεθούν σε διαφορετικά σημεία χρησιμοποιώντας ξεχωριστές συσκευές χορήγησης.
* Διαλύματα που περιέχουν άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Αν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα, αυτά τα προϊόντα πρέπει να χορηγηθούν ξεχωριστά. Υπάρχουν αναφορές ασυμβατότητας της κεφτριαξόνης με την αμσακρίνη, βανκομυκίνη και φλουκοναζόλη.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 12 ώρες στους 25°C και για 2 ημέρες στους 2°C με 8 °C. Από μικροβιολογικής άποψης το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως τα κατά την χρήση χρονικά διαστήματα και οι συνθήκες είναι ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C με 8 °C, εκτός αν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε τον φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου προϊόντος, δείτε το λήμμα 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο των 50ml υδρολυτικής κατηγορίας 2 ή 3 (Ph. Eur.), πώμα από πλαστικό βουτυλίου με επίπωμα αλουμινίου.

μεγέθη συσκευασίας: 5, 7,10 φιαλίδια

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν με την αμοιβαία/αποκεντρωμένη διαδικασία:**

Γυάλινο φιαλίδιο των 50ml υδρολυτικής κατηγορίας 2 ή 3 (Ph. Eur.), πώμα από πλαστικό βουτυλίου με επίπωμα αλουμινίου.

μεγέθη συσκευασίας: 5, 10 φιαλίδια

**2. Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά.**

Γυάλινο φιαλίδιο των 50ml υδρολυτικής κατηγορίας 2 ή 3 (Ph. Eur.), πώμα από πλαστικό βουτυλίου με επίπωμα αλουμινίου

10 φιαλίδια

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να ανακινηθεί για 60 δευτερόλεπτα ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης διάλυση της κεφτριαξόνης

*Ενδοφλέβια ένεση:*

Το Ceftriaxone Kabi 2 g διαλύεται σε 40-50ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0.9% ή διαλύματος γλυκόζης 5%.. Για πληροφορίες σχετικά με την ασυμβατότητα με άλλα διαλύματα προς έγχυση δείτε το λήμμα 6.2. Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιηθεί σε διάρκεια 30 λεπτών.

Τα ανασυσταμένα διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικά. Μόνον διαυγή διαλύματα ελεύθερα σωματιδίων πρέπει να χρησιμοποιούνται. Το ανασυσταμένο προϊόν είναι για μια μόνον χορήγηση και κάθε διάλυμα που παραμένει πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υλικό απόρριψης πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Fresenius Kabi Hellas A.E.

Λ. Μεσογείων 354

Αγία Παρασκευή, 15341,

Αττική

Τηλ: +30 210 6542909

Fax: +30 210 6548909

FKHinfo@fresenius-kabi.com

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

52066/18-7-2011

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

12-3-08

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Οκτώβριος 2009