

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ
VERACOL

Ceftriaxone 500mg/vial, 1 g/vial, 2g/vial

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία: VERACOL

1.2 Σύνθεση: Δραστική ουσία: Ceftriaxone Sodium trisesquihydrate. Έκδοχα: Κανένα.

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή: Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις και διάλυμα προς έγχυση.

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία: Κάθε φιαλίδιο Veracol 1g περιέχει 1,193g Ceftriaxone sodium trisequihydrate ισοδύναμα με 1g Ceftriaxone. Κάθε φιαλίδιο Veracol 500mg περιέχει 596,50mg Ceftriaxone sodium trisesquihydrate ισοδύναμα με 500mg Ceftriaxone. Κάθε φιαλίδιο Veracol 2g περιέχει 2,386g Ceftriaxone sodium trisesquihydrate ισοδύναμα με 2g Ceftriaxone.

1.5 Περιγραφή-Συσκευασία: Το προϊόν συσκευάζεται σε φιαλίδια από γυαλί. Το Veracol 500mg/vial και το Veracol 1g/vial συνοδεύονται από μια φύσιγγα διαλύτη.

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κεφαλοσπορίνες και συγγενείς ουσίες, κωδικός ATC: J01DD04

1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας-Παρασκευαστής: DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ 21^ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας 145 68 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα Τ: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587.

1.8 Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο: Noridem Enterprises Ltd. Ευαγόρου και Μακαρίου Κτίριο Μίτση 3, Γραφείο 115, 1065 Λευκωσία, Κύπρος

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές Πληροφορίες: 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 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 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 twoffii, Acinetobacter anitratus (κυρίως A. baumannii)*, Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans, Alcaligenes (παρόμοια) bacteria, 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 penned*, 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 ευρέος φάσματος β-λακταμάσης που μεταβολίζεται 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, 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 κεφτριαζόνη λόγω της παραγωγής β-λακταμάσης. Σημείωση: Πολλά στελέχη β-λακταμασών που παράγουν Bacteroides spp (κυρίως B. fragilis) είναι ανθεκτικά. Το Clostridium difficile είναι ανθεκτικό. Η ευαισθησία στην κεφτριαζόνη μπορεί να προσδιοριστεί με τη δοκιμασία διάχυσης σε δίσκο ή τη δοκιμασία διάλυσης σε άγαρ ή ζωμό με τη χρησιμοποίηση τυποποιημένων τεχνικών για τη 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	Μερικός ευαίσθητο	Ανθεκτικό
Δοκιμασία αραίωσης ανασταλτικής πυκνότητας σε mg/l	≤8	16-32	≥64
Δοκιμασία διάχυσης (δίσκοι με 30mg κεφτριαζόνης), διάμετρος ζώνης αναστολής σε mm	≥21	20-14	≤13

Οι μικροοργανισμοί πρέπει να ελέγχονται με δίσκους κεφτριαζόνης 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.

2.2 Ενδείξεις: Λοιμώξεις που προκαλούνται από παθογόνα μικρόβια ευαίσθητα στο Veracol:

- 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 (ανοσοκατασταλαμένοι) 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/κές λοιμώξεις, · Λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβανομένης και της γονόρροιας, · Προεγχειρητική προφύλαξη, όταν οι μελέτες στο νοσοκομείο έχουν δείξει αντοχή των νοσοκομειακών στελεχών στις κεφαλοσπορίνες Α' και Β' γενεάς.

2.3 Αντενδείξεις: Το Veracol αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην κατηγορία των κεφαλοσπορινών. Ασθενείς που εμφανίζουν υπερευαισθησία στην πενικιλίνη μπορεί επίσης να είναι αλλεργικοί στο Veracol. Το Veracol 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 κεφτριαζόνη. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κεφτριαζόνη μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από τη δέσμευση της με τη λευκωματίνη ορού και πιθανόν να εκδηλωθεί χολερυθρική εγκεφαλοπάθεια. Το Veracol αντενδείκνυται σε:

- Πρόωρα νεογνήςτα προσαρμοσμένης ηλικίας μέχρι 41 εβδομάδων (εβδομάδες κύησης + εβδομάδες μετά την γέννηση)

- Πλήρους κύησης νεογνήςτα (ηλικίας μέχρι 28 ημερών) με:

- Ίκτερο ή υποαλβουλιναϊμία 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 κεφτριαζόνης-ασβεστίου (βλέπε παραγράφους 2.4 & 2.8).

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

2.4.1 Γενικά: 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 Veracol 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 Veracol. Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά αιμολυτικής αναιμίας συμπεριλαμβανομένων θανάτων κατά τη διάρκεια θεραπείας σε ενήλικες και σε παιδιά. Εάν ο ασθενής αναπτύξει αναιμία ενώ λαμβάνει κεφτριαζόνη, η διάγνωση αναιμίας σχετιζόμενης με κεφαλοσπορίνες, πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο και να διακόπτεται η χρήση της κεφτριαζόνης 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 Veracol 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 την 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 θα πρέπει να λάβουν χώρα. 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. Σπάνια έχουν συσχετιστεί αυτά τα ευρήματα με συμπτώματα. Εάν σε κάποια περιστατικά εμφανιστούν συμπτώματα, συνιστάται συντηρητική μη-χειρουργική αντιμετώπιση. Η διακοπή της θεραπείας με Veracol στις περιπτώσεις αυτές αφήνεται στην κρίση του κλινικού ιατρού.

Αλληλεπίδραση με προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο: Έχουν περιγράψει περιστατικά θανάτων λόγω παρουσίας ιζημάτων κεφτριαξόνης- ασβεστίου στους πνεύμονες και τους νεφρούς νεογέννητων ηλικίας μικρότερης των 1 μηνός. Σε μια τουλάχιστον περίπτωση είχε χορηγηθεί κεφτριαξόνη και ασβέστιο σε διαφορετικό χρόνο και από διαφορετικό ενδοφλέβιο καθετήρα. Εκτός από τη 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 να 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 καθιζήσεων. 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 συμβολή για καθαρισμό των καθετήρων μεταξύ των χορηγήσεων (βλέπε παραγράφους 2.3, 2.4, 2.8). Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Veracol, 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 Veracol στη δημιουργία ιζήματος στα χοληφόρα. Σε σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η δοσολογία θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με τις χορηγούμενες συστάσεις.

2.4.2 Ηλικιωμένοι: Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

2.4.3 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.

2.4.4 Γαλουχία: Το Veracol απεκκρίνεται σε μικρές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα. Συνιστάται να δίδεται προσοχή, όταν το Veracol χορηγείται στις μητέρες που θηλάζουν.

2.4.5 Παιδιά: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Veracol στα νεογνά, βρέφη και παιδιά έχει τεκμηριωθεί για τις δοσολογίες που περιγράφονται στο λήμμα “Δοσολογία”. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η κεφτριαξόνη, όπως και μερικές άλλες κεφαλοσπορίνες, μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από τη λευκωματίνη του ορού. Το Veracol δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα νεογνά, ιδιαίτερα τα πρόωρα, που έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν χολερυθρινική εγκεφαλοπάθεια (βλέπε παράγραφο 2.3). Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, εξετάσεις

γενική αίματος πρέπει να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται λιδοκαΐνη ως διαλύτης, τα διαλύματα κεφτριαξόνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για ενδομυϊκή ένεση. **2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Εφόσον το Veracol μερικές φορές προκαλεί ζάλη, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα: Δεν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο εάν γνωρίζετε ότι είστε αλλεργικοί σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες: Δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι τώρα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων VERACOL και πολύ ισχυρών διουρητικών (π.χ. φουροσεμίδα). Δεν υπάρχει απόδειξη ότι το Veracol αυξάνει τη νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών. Δεν έχει παρατηρηθεί ενέργεια παρόμοια με εκείνη της δισουλφιράμης, με την κατανάλωση οινοπνεύματος αμέσως μετά τη χορήγηση του VERACOL. Το VERACOL δεν περιέχει N-μεθυλο-θειοτετραζόλη που σχετίζεται με πιθανή δυσανεξία με την αιθυλική αλκοόλη και τα αιμορραγικά προβλήματα ορισμένων άλλων κεφαλοσπορινών. Η προβενεκίδα δεν επηρεάζει την αποβολή του VERACOL. 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 Veracol 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 Veracol αναμιχθεί με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή χορήγησης. Το Veracol 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 Veracol 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 διαλύτη. 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. Βασίζομενοι 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.

2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Συνηθισμένη δοσολογία: Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών: η συνηθισμένη δοσολογία είναι 1-2g VERACOL χορηγούμενο μία φορά την ημέρα (κάθε 24 ώρες). Σε βαριές περιπτώσεις, ή σε λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς μέτριας ευαισθησίας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 4g ημερησίως διηρημένα σε δύο δόσεις. Διάρκεια θεραπείας: η διάρκεια της θεραπείας ποικίλει ανάλογα με την εξέλιξη της ασθένειας. Όπως συμβαίνει με την αντιβίωση γενικά, η χορήγηση Veracol 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: Η συνεργική δράση μεταξύ Veracol 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 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 δραστηρικής ουσίας είναι άνευ σημασίας όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ανοχή του φαρμάκου. Ενδομυϊκή ένεση: για ενδομυϊκή ένεση, 1g Veracol διαλύεται σε 3,5ml διαλύματος υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 1% και ενίεται βαθιά στο σώμα ενός σχετικά μεγάλου μύος. Συνιστάται να μην ενίεται ποσότητα μεγαλύτερη του 1g στο ίδιο μέρος. Το διάλυμα που περιέχει λιδοκαΐνη δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται ενδοφλέβια. Ενδοφλέβια ένεση: για την ενδοφλέβια ένεση διαλύουμε 1g Veracol σε 10ml στείρου ύδατος για ενέσιμα. Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να γίνεται σε διάστημα 2-4 λεπτών. Ενδοφλέβια έγχυση: η έγχυση πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά. Για την ενδοφλέβια έγχυση διαλύουμε 2g Veracol σε 40ml 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 Veracol 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 αραίωση 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 αναμιχθεί με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο στον ίδιο ενδοφλέβιο καθετήρα. Επομένως η κεφτριαξόνη και τα διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο δεν πρέπει να αναμιγνύονται ή να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλέπε παραγράφους 2.3, 2.4).

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 Veracol εφόσον δεν υπάρχει ηπατική δυσλειτουργία. Μόνο σε περιπτώσεις βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <10ml ανά λεπτό) η δοσολογία του Veracol δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2g την ημέρα. Σε περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή συνυπάρχουσα νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορίζονται σε τακτά διαστήματα και αν είναι απαραίτητο η δόση πρέπει να προσαρμόζεται. Σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιύλιση 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 δε 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 δοσολογία 20 - 50mg/kg. Η ημερήσια δόση να μην υπερβαίνει τα 50mg/kg. Δεν είναι απαραίτητο να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ πρόωρων και βρεφών με πλήρη χρόνο κύησης. Το Veracol αντενδείκνυται σε νεογνά (≤ 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 της κεφτριαξόνης-ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 2.3).

Νεογνά, 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 σύνθετο δοσολογικό σχήμα του ενήλικου. Ενδοφλέβιες δόσεις ≥ 50mg/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 100mg/kg (μέχρι το μέγιστο των 4g). Στη συνέχεια χορηγείται συνολική ημερήσια δόση 100mg/kg (μέχρι το μέγιστο των 4g 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: 50mg/kg μέχρι το ανώτερο 2g σε παιδιά και ενήλικες χορηγούμενο μια φορά τη ημέρα για 14 ημέρες. Γονόρροια: (στελέχη που παράγουν και στελέχη που δεν παράγουν πενικιλινάση): Μια απλή ενδομυϊκή δόση 250mg. Προεγχειρητική προφύλαξη: Μια μοναδική δόση των 1-2g ανάλογα με τον κίνδυνο λοίμωξης, χορηγούμενη 30-90 λεπτά πριν την επέμβαση. Σε ορθοκολικές χειρουργικές επεμβάσεις, η ταυτόχρονη χορήγηση του Veracol με ή χωρίς 5 - nitroimidazole π.χ. ornidazole έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση: Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας μπορεί να εκδηλωθούν ναυτία, εμετός, διάρροια. Η συγκέντρωση του φαρμάκου δεν θα μειωθεί με αιμοδιύλιση ή με περιτοναϊκή διάλυση. Δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο. Η αντιμετώπιση της υπέρβασης της δοσολογίας πρέπει να είναι συμπτωματική.

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και βραχείας διάρκειας.

Κατά τη χορήγηση του Veracol 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): πολλώδεις κενώσεις ή διάρροια, ναυτία, εμετοί, στοματίτιδα και γλωσσίτιδα. **Αιματολογικές αλλοιώσεις:** (περίπου 2%); ηωσινοφιλία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις μη γνωστής συχνότητας ακοκκιοκυτταραιμίας (<500/mm³) 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, αυξημένη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων, συμπτωματική καθίζηση αλάτων ασβεστίου της κεφτριαξόνης στη χοληδόχο κύστη, oligουρία, αύξηση της κρεατινίνης του ορού, μυκητίαση της γεννητικής οδού, πυρετός, ρίγη και αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, π.χ. βρογχόσπασμος. Σπάνια, σοβαρές και σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε πρόωρα και φυσιολογικής κύησης νεογνών (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 νεογνώντα οφείλεται στο μικρό όγκο αίματος και το μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής της κεφτριαξόνης σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλέπε παραγράφους 2.3 και 2.8). Μπορεί να εμφανιστεί επιλοίμωξη που προκαλείται από μικροοργανισμούς μη ευαίσθητους στην κεφτριαξόνη (Candida, άλλοι 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 Veracol. Επομένως η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατόπιν χορήγησης αντιβακτηριακού παράγοντα. 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 εμετός. Η συμπτωματική θεραπεία συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις. Η καθίζηση είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή της κεφτριαξόνης. Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα και διαταραχές της πήξης έχουν αναφερθεί ως πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί καθίζηση του φαρμάκου στα νεφρικά σωληνάκια κυρίως σε παιδιά άνω των τριών ετών στα οποία είχαν χορηγηθεί είτε υψηλές ημερήσιες δόσεις (π.χ. $\geq 80\text{mg/kg/ημέρα}$) 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 συμπτωμωτικό ή ασυμπτωμωτικό, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή του Veracol.

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 Veracol η δοκιμασία Coombs μπορεί σπάνια να γίνει ψευδώς θετική. Το Veracol, 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 Veracol πρέπει να γίνεται ενζυματικά.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παράλειψης να πάρει κάποια δόση: Εάν παραλείψετε μια δόση, επικοινωνήστε αμέσως με το θεράποντα ιατρό ο οποίος θα σας καθοδηγήσει για τη συνέχιση της θεραπείας.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος: Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Το προϊόν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη από 25°C.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών: 05/2019

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό, σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.

- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνεται ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.

- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.

- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν χρειάζεστε πλέον ή που έχουν ήδη λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Με Ιατρική Συνταγή



DEMO ABEE BIOMHXANIA PHARMAKON

21° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών - Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T. :+30 210 8161802, F: +30 210 8161587