

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

VERACOL

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

**VERACOL 2g:**

<b>Δραστικές ουσίες (ανά φιαλίδιο)</b>	
Ceftriaxone sodium trisesquihydrate αντιστοιχεί σε Ceftriaxone	2386.0 mg 2000.0 mg

**VERACOL 1g (IV, IM):**

<b>Δραστικές ουσίες (ανά φιαλίδιο)</b>	
Ceftriaxone sodium trisesquihydrate αντιστοιχεί σε Ceftriaxone	1193.00 mg 1000. mg

**VERACOL 500mg (IM):**

<b>Δραστικές ουσίες (ανά φιαλίδιο)</b>	
Ceftriaxone sodium trisesquihydrate αντιστοιχεί σε Ceftriaxone	596.5 mg 500.0 mg

Ceftriaxone Sodium Trisesquihydrate: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>N<sub>8</sub>S<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>·3.5H<sub>2</sub>O

Για τα έκδοχα βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοιμώξεις που προκαλούνται από παθογόνα μικρόβια ευαίσθητα στο Ceftriaxone:

- σηπτικό σύνδρομο
- μηνιγγίτιδα
- Νόσος LYME: τεκμηριωμένες περιπτώσεις σοβαρής προσβολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, της καρδιάς και των αρθρώσεων
- λοιμώξεις της κοιλιάς (περιτονίτιδα, λοιμώξεις των χωληφόρων 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/κές λοιμώξεις
- λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβανομένης και της γονόρροιας
- προεγχειρητική προφύλαξη όταν μελέτες στο νοσοκομείο έχουν δείξει αντοχή των νοσοκομειακών στελεχών στις κεφαλοσπορίνες Α και Β γενεάς.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Συνήθης δοσολογία:

**Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών:** Η συνήθης δοσολογία είναι 1 - 2g Veracol χορηγούμενα μια φορά την ημέρα (κάθε 24 ώρες). Σε σοβαρές περιπτώσεις, ή σε λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς μέτριας ευαισθησίας, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 4g ημερησίως διηρημένα σε δύο δόσεις.

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

**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 μυός. 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 διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο δεν πρέπει να αναμιγνύονται ή να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 6.2).

### Ιδιαίτερες δοσολογικές οδηγίες:

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

**Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, δεν είναι ανάγκη να μειωθεί η δοσολογία του 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 πρέπει να προσδιορίζονται σε τακτά διαστήματα και εάν 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 4.3).

**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 σύνηθες δοσολογικό σχήμα του ενηλίκου.

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:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 μέρες
<i>Haemophilus influenza</i>	6 μέρες
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	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.

#### **4.3 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 κεφτριαξόνη. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η κεφτριαξόνη μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από τη δεσμευσή της με τη λευκωματίνη ορού και πιθανόν να εκδηλωθεί χολερυθρινική εγκεφαλοπάθεια.

Το Veracol αντενδείκνυται σε:

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

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

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

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

Κάθε γραμμάριο 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 κεφτριαξόνη, η διάγνωση αναιμίας σχετιζόμενης με κεφαλοσπορίνες, πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο και να διακόπτεται η χρήση της κεφτριαξόνης μέχρι να προσδιοριστεί η αιτιολογία.

Η διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων των αντιβακτηριακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του 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 Α και Β, 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.

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

Έχουν παρατηρηθεί σε υπερηχογραφήματα της χοληδόχου κύστης σκιές που έχουν ερμηνευθεί εσφαλμένα ως χολόλιθοι, συνήθως μετά τη χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων των συνιστώμενων. Αυτές οι σκιές όμως είναι ιζήματα αλάτων ασβεστίου της κεφτριαξόνης που εξαφανίζονται μετά το τέλος ή τη διακοπή της θεραπείας με Veracol.. 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 περιγραφεί περιστατικά θανάτων λόγω παρουσίας ιζημάτων κεφτριαξόνης-ασβεστίου στους πνεύμονες και τους νεφρούς νεογέννητων ηλικίας μικρότερης τους 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 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 καθιζήσης. Σε περίπτωση που η χρήση κεφτριαξόνης είναι απαραίτητη σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται συνεχής ολική παρεντερική διατροφή (TPN), τα διαλύματα TPN και η κεφτριαξόνη δυνατό να χορηγούνται ταυτόχρονα αλλά από διαφορετικούς καθετήρες τοποθετημένους σε διαφορετικά σημεία. Εναλλακτικά, η χορήγηση TPN μπορεί να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της χορήγησης της κεφτριαξόνης λαμβάνοντας υπόψη τη συμβουλή για καθαρισμό των καθετήρων μεταξύ των χορηγήσεων (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.3, 4.8, 5.2 και 6.2).

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 πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με τις χορηγούμενες συστάσεις.

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

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

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

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

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

Δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι τώρα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων 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 προβενεσίδη 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 Veracoli 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 Veracoli αναμιχθεί με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή χορήγησης. Το Veracoli 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 Veracoli και τα διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο μπορούν να χορηγούνται διαδοχικά, το ένα μετά το άλλο, εφόσον οι γραμμές έγχυσης ξεπλένονται εντελώς μεταξύ των εγχύσεων με συμβατό διάλυτη. Μελέτες in vitro που χρησιμοποιούν πλάσμα ενηλίκων και νεογνών από αίμα ομφάλιου λώρου έδειξαν ότι τα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο καθίζησης του συμπλόκου κεφτριαξόνης-ασβεστίου.

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

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

#### **4.6 Κύηση και Γαλουχία:**

##### ***Κύηση***

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

##### ***Γαλουχία***

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

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

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες:**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και βραχείας διάρκειας.

Κατά τη χορήγηση του Veracoli παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν αναστρέψιμες είτε αυτόματα είτε μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου: Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά σύστημα:

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

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

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

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

αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, π.χ. βρογχόσπασμο.

Σπάνια, σοβαρές και σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε πρόωρα και φυσιολογικής κύησης νεογννήτα (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 καθιζήσης σε νεογννήτα οφείλεται στο μικρό όγκο αίματος και το μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής της κεφτριαξόνης σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.8 & 5.2)

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

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές παγκρεατίτιδας.

Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα και διαταραχές της πήξης έχουν αναφερθεί ως πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

Καθιζήση 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 καθιζήσης 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 καθιζήση είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή της κεφτριαξόνης.

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

Η ενδομυϊκή ένεση χωρίς διάλυμα λιδοκαΐνης είναι επώδυνη.

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

##### **Επίδραση σε διαγνωστικές δοκιμασίες**

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται 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.

#### **4.9 Υπερδοσολογία:**

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

**Gram θετικά αερόβια:** *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη), *Staphylococci coagulase - negative*, *Streptococcus pyogenes* (β - αιμολυτικός, ομάδα Α), *Streptococcus agalactiae* (β - αιμολυτικός, ομάδα Β), *Streptococci* β - αιμολυτικοί (που δεν ανήκουν στις ομάδες Α ή Β), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

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

**Gram αρνητικά αερόβια:** *Acinetobacter twoffi*, *Acinetobacter antitratus* (κυρίως *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, *Alcaligenes* (παρόμοια) βακτήρια, *Borrelia Burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (συμπεριλαμβανομένου του *C.amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter spp* (άλλα)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (πρώην *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (άλλα), *Morganella 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 χρωμοσωματικής κωδικοποιημένη.

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

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

Εκτός από λίγες εξαιρέσεις, τα στελέχη *P.aeruginosa* είναι ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη.

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

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

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

Το *Clostridium difficile* είναι ανθεκτικό.

Η ευαισθησία στην κεφτριαξόνη μπορεί να προσδιορισθεί με τη δοκιμασία διάχυσης σε δίσκο ή τη δοκιμασία διάλυσης σε άγαρ ή ζυμό με τη χρησιμοποίηση τυποποιημένων τεχνικών για δοκιμασία ευαισθησίας όπως είναι αυτές που συνιστώνται από την Εθνική Επιτροπή για την Τυποποίηση του Κλινικού Εργαστηρίου (ΕΕΤΚΕ). Η ΕΕΤΚΕ εξέδωσε τις παρακάτω επεξηγηματικές παρατηρήσεις για την κεφτριαξόνη:

	Ευαίσθητο	Μερικώς ευαίσθητο	Ανθεκτικό
Δοκιμασία αραίωσης ανασταλτικές πυκνότητες σε mg/l	≤ 8	16 - 32	≥ 64
Δοκιμασία διάχυσης (δίσκοι με 30μg κεφτριαξόνης), διάμετρος ζώνης αναστολής σε mm	≥ 21	20 - 14	≤ 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 EETKE 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:

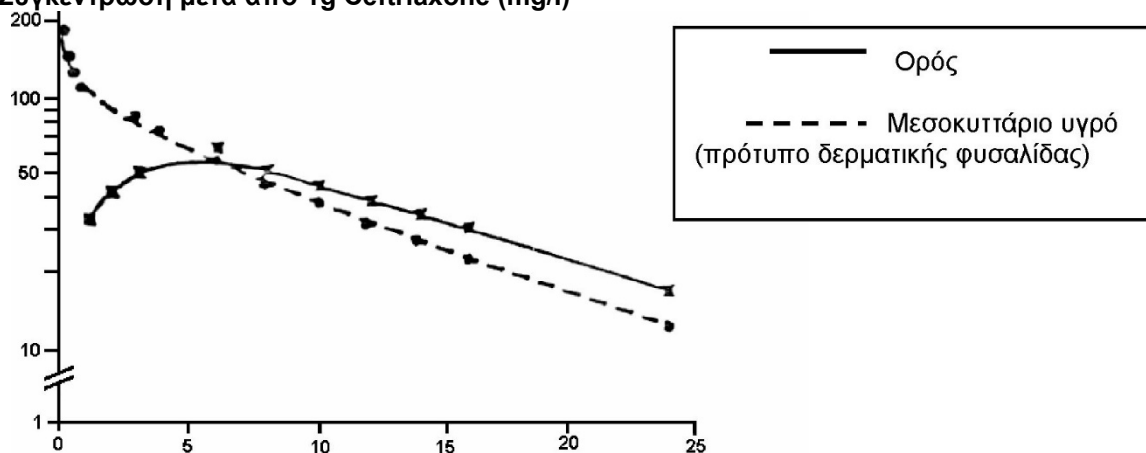
Η φαρμακοκινητική της κεφτριαξόνης είναι μη-γραμμική και όλες οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι, εκτός από το χρόνο ημιζωής, είναι δόσοεξαρτώμενες εάν βασίζονται σε ολικές συγκεντρώσεις φαρμάκου.

**Απορρόφηση:** Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από μια μοναδική ενδομυϊκή δόση 1g είναι περίπου 81mg/l και επιτυγχάνεται μέσα σε 2-3 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Οι περιοχές των καμπυλών που εκφράζουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο, μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, είναι ισοδύναμες με αυτές μετά από μια ανάλογη ενδοφλέβια δόση. Τούτο σημαίνει ότι η βιοδιαθεσιμότητα της κεφτριαξόνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση είναι 100%.

**Κατανομή:** Ο όγκος κατανομής της κεφτριαξόνης είναι 7-12 L. Έχει αποδειχθεί ότι η κεφτριαξόνη διεισδύει εξαιρετικά στους ιστούς και τα υγρά του σώματος μετά από μια δόση 1-2g. 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, πλευριτικό, προστατικό και αρθρικό.

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

### Συγκέντρωση μετά από 1g Ceftriaxone (mg/l)



**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 <100mg/l σε 85% δέσμευση για 300mg/l. Εξαιτίας της χαμηλότερης συγκέντρωσης σε λευκωματίνη, η αναλογία ελεύθερης κεφτριαξόνης στο μεσοκυττάριο υγρό είναι αντίστοιχα υψηλότερη από ότι στο πλάσμα του αίματος.

**Διείσδυση σε συγκεκριμένους ιστούς:** Η κεφτριαξόνη διεισδύει στις μήνιγγες που φλεγμαίνουν των νεογνών, των βρεφών και των παιδιών: Οι συγκεντρώσεις της κεφτριαξόνης είναι >1,4mg/l στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, 24 ώρες μετά από ενδοφλέβια ένεση του Veracol σε δόσεις 50-100 mg/kg (νεογνά και βρέφη αντίστοιχα). Η μέγιστη συγκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό επιτυγχάνεται περίπου 4 ώρες μετά από τη ενδοφλέβια χορήγηση και δίνει μια μέση τιμή 18mg/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 50mg/kg οδηγεί εντός 2-24 ωρών, σε συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά πολλές φορές μεγαλύτερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις που απαιτούνται για τα πιο κοινά μικρόβια υπεύθυνα για μηνιγγίτιδα.

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

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

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

#### **Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς:**

##### **Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία**

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

##### **Ηλικιωμένοι**

Σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 75 ετών, ο μέσος χρόνος απέκκρισης είναι συνήθως δυο με τρεις φορές μεγαλύτερος από ότι σε νεαρούς ενήλικες.

##### **Παιδιά**

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

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

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

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

#### **Τερατογένεση**

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε ζώα, οι οποίες δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης ή ανεπιθύμητων ενεργειών όσον αφορά στη γονιμότητα και των δύο φύλων, τη γέννηση ή την περί- και μεταγεννητική ανάπτυξη. Στους πιθήκους δεν έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα:**

#### Διαλύτης:

Veracol 1g IM και Veracol 500mg IM: lidocaine hydrochloride, Water for injection

Veracol 1g IV: water for injection

### **6.2 Ασυμβατότητες:**

Το Veracol δε πρέπει να προστίθεται σε διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο όπως τα διαλύματα Hartmann και Ringer.

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

Διαλύματα που περιέχουν κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιγνύονται ή να προστίθενται σε άλλους παράγοντες. Ειδικότερα, διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο (όπως διάλυμα Ringer's ή

διάλυμα Hartmann) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση κεφτριαξόνης ή για την περαιτέρω διάλυση φιαλιδίου που έχει ανασυσταθεί για ενδοφλέβια χορήγηση, λόγω του ότι είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ίζημα. Η κεφτριαξόνη δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 4.8).

### **6.3 Διάρκεια ζωής:**

Veracol 1g, Veracol 2g: 36 μήνες  
Veracol 500mg: 24 μήνες

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

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη από 25°C . Μετά την ανασύσταση: 6 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη από 25°C και 24 ώρες σε ψυγείο (2-8°C)

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

Συσκευάζεται σε γυάλινα φιαλίδια και σε κουτί από χαρτόνι μαζί με τον διαλύτη. Το Veracol 2g δεν συνοδεύεται από φύσιγγα διαλύτη.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού:**

Βλέπε παράγραφο " Δοσολογία και τρόπος χορήγησης". Η σκόνη κεφτριαξόνης πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση.

### ***Απόρριψη των συρίγγων /βελονών***

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

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

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

### **6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

#### **Δικαιούχος και Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα:**

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
21ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας  
145 68 Κρουονέρι, Αττικής, Ελλάδα  
T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587.

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:**

Noridem Enterprises Ltd.  
Ευαγόρου και Μακαρίου  
Κτίριο Μίση 3, Γραφείο 115,

1065 Λευκωσία, Κύπρος

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Ελλάδα:**

**Veracol 500mg:** 41840/07/08

**Veracol 1g I.M.:** 41845/07/08

**Veracol 1g I.V.:** 41843/07/08

**Veracol 2g:** 41847/07/08

**Κύπρος:**

**Veracol 1g IM:** 19375

**Veracol 1g IV:** 19374

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Ελλάδα:**

**Veracol 500mg:** 5.3.92 / 17.4.08

**Veracol 1g I.M.:** 5.3.92 / 17.4.08

**Veracol 1g I.V.:** 5.3.92 / 17.4.08

**Veracol 2g:** 10.3.02 / 17.4.08

**Κύπρος:**

**Veracol 1g IM:** 12.2.2002 / 28.2.2007

**Veracol 1g IV:** 12.2.2002 / 28.2.2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

27/05/2019