

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MEFOXIL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει cefoxitin sodium 1,051g που ισοδυναμεί με cefoxitin 1g.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει cefoxitin sodium 2,104g που ισοδυναμεί με cefoxitin 2g.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων που οφείλονται σε στελέχη μικροοργανισμών ευαίσθητων στη cefoxitin, στις λοιμώξεις που αναφέρονται παρακάτω.

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού που προκλήθηκαν από *Streptococcus pneumoniae* και άλλους στρεπτόκοκκους (εκτός από εντερόκοκκους π.χ. *Streptococcus faecalis*), *Staphylococcus aureus* (που παράγει ή δεν παράγει πενικιλινάση), *Escherichia coli*, είδη *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae* και είδη *Bacteroides*.
2. Λοιμώξεις ουρογεννητικού που οφείλονται σε *Escherichia coli*, είδη *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* θετικού στην ινδόλη (όπως *Morganella morganii* & *Proteus vulgaris*), είδη *Providencia* (περιλαμβανομένης της *Providencia rettgeri*).
3. Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της περιτονίτιδας και του ενδοκοιλιακού αποστήματος, που οφείλονται στην *Escherichia coli*, είδη *Klebsiella*, είδη *Bacteroides* περιλαμβανομένης της ομάδας *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*) και είδη *Clostridium*.
4. Λοιμώξεις της μικράς πυέλου των γυναικών, περιλαμβανομένης της ενδομητρίτιδας, πυελικής κυτταρίτιδας και φλεγμονωδών νόσων της πυέλου, οφειλόμενες σε *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* (παράγουσα ή μη πενικιλινάση), είδη *Bacteroides* περιλαμβανομένου του *Bacteroides fragilis*, είδη *Clostridium*, *Peptococcus niger*, είδη *Peptostreptococcus* και είδη στρεπτόκοκκων ομάδας Β (η cefoxitin όπως και οι κεφαλοσπορίνες δεν είναι δραστική κατά του *Chlamydia trachomatis*). Μη επιπλεγμένη γονόρροια οφειλόμενη σε *Neisseria gonorrhoeae* (που παράγει ή δεν παράγει πενικιλινάση).
5. Σηψαιμία οφειλόμενη σε *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (που παράγει ή δεν παράγει πενικιλινάση), *Escherichia coli*, είδη *Klebsiella* και είδη *Bacteroides* περιλαμβανομένου του *Bacteroides fragilis*.
6. Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων οφειλόμενες στον *Staphylococcus aureus* (που παράγει ή δεν παράγει πενικιλινάση).
7. Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων οφειλόμενες σε *Staphylococcus aureus* (που παράγει ή δεν παράγει πενικιλινάση), *Staphylococcus epidermidis*, είδη

Streptococcus (εξαιρουμένων των εντερόκοκκων), *Proteus mirabilis*, είδη *Klebsiella*, είδη *Bacteroides* περιλαμβανομένου του *Bacteroides fragilis*, είδη *Clostridium*, *Peptococcus niger*, είδη *Peptostreptococcus*.

Κατάλληλες καλλιέργειες και δοκιμασίες ευαισθησίας πρέπει να γίνονται για να καθορίζεται η ευαισθησία των μικροοργανισμών στη cefoxitin. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών.

Πρόληψη λοιμώξεων

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε άσηπτες χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MEFOXIL μπορεί να χορηγηθεί βραδέως ενδοφλεβίως ή βαθέως ενδομυϊκώς, (βλέπε οδηγίες για την ανασύσταση για κάθε οδό χορήγησης παρακάτω). Η δοσολογία και η οδός χορήγησης πρέπει να προσδιορίζονται από τη βαρύτητα της λοίμωξης, την ευαισθησία των παθογόνων μικροοργανισμών και την κατάσταση του ασθενούς.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ευαισθησίας.

Θεραπευτική δοσολογία

Ενήλικες

Η συνήθης δοσολογία των ενηλίκων είναι 1g ή 2g κάθε 8 ώρες (βλέπε πίνακα)

| Συνήθης δοσολογία ενηλίκων | | | |
|---|------------------|---|---------|
| Βαρύτητα λοίμωξης | Δόση / Συχνότητα | Ολική ημερήσια δοσολογία | |
| Χωρίς επιπλοκές | 1g | Κάθε 8 ώρες (μερικές φορές κάθε 6 ώρες) | 3g (4g) |
| Μέτρια ή σοβαρή | 2g | Κάθε 8 ώρες (μερικές φορές κάθε 6 ώρες) | 6g (8g) |
| Λοιμώξεις που γενικά χρειάζονται υψηλές δόσεις αντιβιοτικών | 3g (2g) | Κάθε 6 ώρες (Κάθε 4 ώρες) | 12g |

Σε ενήλικες με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να δοθεί αρχική δόση εφόδου 1g έως 2g. Μετά τη δόση εφόδου μπορούν να χορηγηθούν οι συνιστώμενες στον πίνακα δόσεις για θεραπεία συντήρησης.

Η δόση εφόδου 1-2g σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιάλυση πρέπει να δίνεται μετά από κάθε αιμοδιάλυση, η δε δόση συντήρησης πρέπει να δίνεται σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα.

| |
|---|
| Δόση συντήρησης σε ενήλικες με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία |
|---|

| Νεφρική λειτουργία | Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) | Δόση | Συχνότητα |
|--------------------|------------------------------|--------|-----------------|
| Ελαφρά ανεπάρκεια | 50-30 | 1-2g | Κάθε 8-12 ώρες |
| Μέτρια ανεπάρκεια | 29-10 | 1-2g | Κάθε 12-24 ώρες |
| Βαριά ανεπάρκεια | 9-5 | 0,5-1g | Κάθε 12-24 ώρες |
| Ολική ανεπάρκεια | <5 | 0,5-1g | Κάθε 24-48 ώρες |

Μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Σε μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος που οφείλονται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς, χορήγηση 1g ενδομυϊκώς δύο φορές την ημέρα έδειξε ότι είναι αποτελεσματική.

Μη επιπλεγμένη γονόρροια

Η συνιστώμενη δοσολογία για μια εφάπαξ θεραπευτική δόση στη μη επιπλεγμένη γονόρροια περιλαμβανομένης και αυτής που προκαλείται από στελέχη που παράγουν πενικιλινάση, είναι 2g MEFOXIL ενδομυϊκώς χορηγούμενο με 1g προβενεσίδη από το στόμα (ταυτόχρονα ή μέχρι μία ώρα πριν).

Παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα (μόνο ενδοφλέβια χορήγηση)

Παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω: 80-160mg/kg/24ωρο διηρημένα σε 4 έως 6 ίσες δόσεις. Η ανώτερη δόση να χορηγείται σε σοβαρές λοιμώξεις, πάντως δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12g ημερησίως. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να τεκμηριώσουν τη χορήγηση του φαρμάκου σε παιδιά κάτω των 3 μηνών.

Το MEFOXIL δεν συνιστάται για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας. Επί υποψίας μηνιγγίτιδας θα πρέπει να χορηγηθεί ένα κατάλληλο αντιβιοτικό.

Σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια, η συχνότητα των χορηγούμενων δόσεων πρέπει να ελαττώνεται όπως γίνεται και για τους ενήλικες.

Δοσολογία για προφύλαξη

Οι παρακάτω δόσεις συνιστώνται για προφυλακτική χρήση στη χειρουργική:

Γενική χειρουργική

Ενήλικες

2g χορηγούμενα ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως μισή έως μια ώρα πριν την αρχική τομή και στη συνέχεια 2g κάθε 6 ώρες. Η προφυλακτική θεραπεία δεν ξεπερνά τις 24 ώρες.

Παιδιά (ηλικίας 3 μηνών και άνω)

Δόσεις 30-40mg/kg χορηγούμενες ενδοφλεβίως, μπορούν να δοθούν στα ίδια διαστήματα όπως καθορίζεται παραπάνω. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία έτσι ώστε να

συστήνεται η χορήγηση της ενδομυϊκής μορφής σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών.

Μαιευτική-Γυναικολογία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καισαρική τομή θα πρέπει να χορηγείται μια δόση 2g ενδοφλεβίως μόλις απολινωθεί ο ομφάλιος λώρος. Για προφυλακτική χορήγηση σε γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις μια εφάπαξ δόση 2g χορηγούμενη ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς μισή ώρα έως μια ώρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

Για παρατεταμένες ή σηπτικές επεμβάσεις μπορεί να δοθούν επιπλέον δόσεις 2g κάθε 6 ώρες. Συνήθως, η προφυλακτική θεραπεία δεν παρατείνεται πέρα από 24 ώρες.

ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ –ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ

A) Ενδοφλέβια χορήγηση

Το MEFOXIL ανασυστήνεται με αποστειρωμένο ενέσιμο νερό: 1g διαλύεται σε 2ml νερού. Παρόλο που το MEFOXIL είναι πολύ διαλυτό, για την ενδοφλέβια χρήση συνιστάται η προσθήκη 10ml αποστειρωμένου ενέσιμου νερού στο φιαλίδιο του 1g ή στο φιαλίδιο των 2g.

Για να γίνει η διάλυση ανακινήστε το φιαλίδιο και ύστερα αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου με μια σύριγγα.

Σε άμεση ενδοφλέβια ένεση το MEFOXIL μπορεί να ενεθεί αργά μέσα στη φλέβα σε χρονικό διάστημα 3 έως 5 λεπτών ή μπορεί να δοθεί μέσω του σωλήνα έγχυσης όταν ο ασθενής λαμβάνει παρεντερικά διαλύματα.

Διαλείπουσα ενδοφλέβια έγχυση του MEFOXIL μπορεί να γίνεται όταν πρέπει να δοθούν μεγάλες ποσότητες υγρών. Όμως κατά τη διάρκεια της έγχυσης του διαλύματος που περιέχει το MEFOXIL, μπορεί να είναι σκόπιμο να διακόπτεται πρόσκαιρα η χορήγηση οποιουδήποτε άλλου εγχέομένου διαλύματος στο ίδιο σημείο ενέσεως (χρησιμοποιώντας ένα κατάλληλο σύστημα για ενδοφλέβια έγχυση).

Το διάλυμα του MEFOXIL μπορεί επίσης να δοθεί με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση (βλέπε λήμμα 6.2 «Συμβατότητα και σταθερότητα»).

B) Ενδομυϊκή χορήγηση μόνο

Το MEFOXIL 1g ανασυστήνεται με 2ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος ή με διάλυμα 0,5% ή 1% υδροχλωρικής λιδοκαΐνης (χωρίς επινεφρίνη).

Στο δοσολογικό σχήμα 0,5g μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο μισός όγκος του διαλύτη που προτείνεται για την ανασύσταση 1g cefoxitin. Η ένεση του MEFOXIL γίνεται βαθιά σε μία μεγάλη μυϊκή μάζα. Να αποφεύγετε την ένεση σε αιμοφόρα αγγεία.

Σημείωση: Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν υπερευαισθησία στη λιδοκαΐνη.

4.3 Αντενδείξεις

Το MEFOXIL αντενδείκνυται σε άτομα που εμφανίζουν υπερευαισθησία στη cefoxitin. Το MEFOXIL δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν δείξει υπερευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπάρχουν κλινικές ενδείξεις διασταυρούμενης αλλεργίας μεταξύ των κεφαμοκινών και των άλλων β-λακταμικών αντιβιοτικών, των πενικιλινών και των κεφαλοσπορινών.

Γενικά

Σοβαρές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας) έχουν ανακοινωθεί με τα περισσότερα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Πριν αρχίσει η θεραπεία με το MEFOXIL πρέπει να αναζητείται προσεκτικά από το ιστορικό του ασθενούς αν στο παρελθόν είχαν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη, το MEFOXIL πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή.

Η χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς που έχουν δείξει κάποια αλλεργία ιδίως στα φάρμακα, πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν παρατηρηθούν αλλεργικά φαινόμενα με το MEFOXIL θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγησή του.

Ανάπτυξη ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση σχεδόν όλων των αντιβιοτικών. Η κολίτιδα μπορεί να κυμαίνεται σε βαρύτητα από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Γι' αυτό, τα αντιβιοτικά πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή σε άτομα με ιστορικό εντερικής νόσου, ιδιαίτερα κολίτιδας. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα στη διαφορική διάγνωση, σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια, με τη λήψη του αντιβιοτικού. Ενώ οι μελέτες δείχνουν ότι η τοξίνη που παράγεται από το *Clostridium difficile* είναι η κύρια αιτία για κολίτιδα που οφείλεται στη χρήση αντιβιοτικών, άλλες αιτίες θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη.

Η ολική ημερήσια δοσολογία του MEFOXIL πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς που εμφανίζουν παροδική ή επίμονη ελάττωση των ούρων οφειλόμενη σε νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε λήμμα 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ) επειδή με τις συνήθεις δόσεις του αντιβιοτικού μπορεί να εμφανισθούν υψηλές και παρατεταμένες συγκεντρώσεις στον ορό.

Τα αντιβιοτικά, κυρίως οι κεφαλοσπορίνες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό εντερικών παθήσεων, κυρίως κολίτιδας.

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά η μακροχρόνια χορήγηση cefoxitin μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ανθεκτικών μικροοργανισμών. Απαιτείται συχνή αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς. Εάν προκληθεί επιμόλυνση κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν δεν είναι διαυγές.

Προειδοποιήσεις για παιδιά

Σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω η χορήγηση υψηλότερων δόσεων MEFOXIL έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης ηωσινοφιλίας και αύξησης SGOT.

Παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί για παιδιά μεγαλύτερα των 3 μηνών, στα οποία ενδείκνυται η χρήση του MEFOXIL, τα μικρότερα παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας, μπορεί επίσης να διατρέχουν κίνδυνο οφειλόμενο στη χρήση βενζυλικής αλκοόλης, ως συντηρητικό στο ενέσιμο βακτηριοστατικό νερό και στο ενέσιμο βακτηριοστατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Γι' αυτό, κάθε διαλύτης που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση του MEFOXIL, για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών αυτής της ηλικιακής ομάδας, δεν πρέπει να περιέχει συντηρητικά όπως βενζυλική αλκοόλη.

Παρέμβαση στις εργαστηριακές εξετάσεις

Ψευδώς θετική αντίδραση γλυκόζης στα ούρα είναι δυνατόν να παρατηρηθεί όταν χρησιμοποιούνται αναγωγικές ουσίες, αλλά όχι με τη χρήση των ειδικών μεθόδων της γλυκοζο-οξειδάσης. Χρησιμοποιώντας την τεχνική του Jaffe μπορεί να εμφανισθούν υψηλές και παρατεταμένες συγκεντρώσεις στον ορό αν οι συγκεντρώσεις της cefoxitin στον ορό ξεπερνούν τα 100mcg/ml. Δείγματα ορού από ασθενείς σε θεραπεία με MEFOXIL δεν πρέπει να εξετάζονται για κρεατινίνη αν έχουν ληφθεί μέσα σε δύο ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου.

Υψηλές συγκεντρώσεις cefoxitin στα ούρα μπορεί να παρεμβαίνουν στις μετρήσεις των 17-υδροξυ-κορτικοστεροειδών στα ούρα με την αντίδραση Porter-Silber και να επιφέρουν μετρίου βαθμού ψευδή αύξηση στα επίπεδα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Προβενεσίδη, τετρακυκλίνες ή χλωραμφενικόλη προκαλούν αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα και παράταση του χρόνου ημιζωής.

Δεν ενδείκνυται σύγχρονη χορήγηση τετρακυκλινών ή χλωραμφενικόλης, εάν υπάρχει απόλυτος ένδειξη χορήγησης πρέπει να δίδονται σε διαφορετικές ώρες και από διαφορετική οδό.

Νεφροτοξικότητα μπορεί σπανίως να εμφανισθεί επί αυξημένης δόσης κεφαλοσπορίνης και αμινογλυκοσίδης.

Η χορήγηση αμινογλυκοσιδών και κεφαλοσπορινών πρέπει να γίνεται σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Δεν πρέπει να αναμειγνύονται στην ίδια σύριγγα ή φιάλη ενδοφλέβιας έγχυσης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες με το MEFOXIL σε έγκυες γυναίκες.

Η χρήση του φαρμάκου σε γυναίκες που υπάρχει πιθανότητα να είναι έγκυες, απαιτεί να σταθμίζονται τα αναμενόμενα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου έναντι των πιθανών κινδύνων.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Το MEFOXIL απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εάν ενδείκνυται η χρήση του πρέπει να δίδεται με μεγάλη προφύλαξη.

Υπάρχει κίνδυνος αλλαγής της φυσιολογικής χλωρίδας των βλεννογόνων του βρέφους με συνακόλουθη εμφάνιση μυκητιάσεων και διάρροιας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το φάρμακο επιδρά στην ικανότητα οδήγησης και

χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το MEFOXIL είναι γενικά καλά ανεκτό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σπάνια απαιτούν διακοπή της θεραπείας και συνήθως είναι ήπιες και παροδικές. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές αντιδράσεις μετά από ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

Τοπικές αντιδράσεις

Θρομβοφλεβίτιδα έχει εμφανιστεί με την ενδοφλέβια χορήγηση. Έχουν ανακοινωθεί πόνος, σκλήρυνση και ευαισθησία μετά την ενδομυϊκή χορήγηση.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), κνίδωση, κνησμός, πυρετός και άλλες αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, διάμεσης νεφρίτιδας και αγγειοοιδήματος) έχουν παρατηρηθεί.

Καρδιαγγειακές

Υπόταση

Γαστρεντερικές

Διάρροια, περιλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια ή μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία. Σπάνια έχουν αναφερθεί ναυτία και έμετος.

Αιματολογικές

Ηωσινοφιλία, λευκοπενία, συμπεριλαμβανομένης της κοκκιοκυτταροπενίας, ουδετεροπενία, αναιμία (συμπεριλαμβανομένης της αιμολυτικής αναιμίας), θρομβοκυτοπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν ανακοινωθεί. Μερικά άτομα, ιδίως εκείνα με αζωθαιμία μπορεί να αναπτύξουν θετική αντίδραση Coombs κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MEFOXIL.

Μυοσκελετικές

Επιδείνωση της βαρείας μυασθένειας (απλή περίπτωση).

Ηπατική λειτουργία

Παροδική αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών (SGOT, SGPT), της LDH στον ορό, της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού και ίκτερος έχουν ανακοινωθεί.

Νεφρική λειτουργία

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές της κρεατινίνης του ορού και/ή των επιπέδων της ουρίας. Όπως και με τις άλλες κεφαλοσπορίνες έχουν περιγραφεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η επίδραση του MEFOXIL στις δοκιμασίες ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας, επειδή συχνά συνυπάρχουν παράγοντες που προδιαθέτουν σε εξωνεφρική αζωθαιμία ή σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

4.9 Υπερδοσολογία

Η cefoxitin δεν απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Επομένως η κατάποση του φαρμάκου είναι πολύ απίθανο να οδηγήσει σε υπερδοσολογία.

Επειδή χορηγείται παρεντερικά και η δόση ελέγχεται από το γιατρό, δεν είναι γνωστή περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: J01 DA 05

Η cefoxitin ανήκει στην ομάδα των κεφαλοσπορινών δεύτερης γενεάς αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη δραστηριότητα κατά των αναεροβίων βακτηρίων περιλαμβανομένου του *Bacteroides fragilis*.

Η cefoxitin είναι ένα β-λακταμικό αντιβιοτικό προερχόμενο από τη χημική τροποποίηση της cepharmycin C (μίας φυσικά εμφανιζόμενης αντιμικροβιακής ουσίας που παράγεται από το *Streptomyces lactamdurans*, ένα νηματοειδές βακτηρίδιο). Είναι ένα ευρέος φάσματος μικροβιοκτόνο ημισυνθετικό αντιβιοτικό για παρεντερική χορήγηση.

Οι κεφαμυκίνες, σαν ομάδα β-λακταμικών αντιβιοτικών χαρακτηρίζονται από ένα 7-αλφα-μεθοξυ-β-λακταμικό δακτύλιο. Η ομάδα «μεθοξυ» προσδίδει στο αντιβιοτικό την ιδιότητα να ανθίσταται στη διάσπαση από τις μικροβιακές β-λακταμάσες (πενικιλινάσες και κεφαλοσπορινάσες).

Πλευρικές αλυσίδες που έχουν προσκολληθεί με χημική τροποποίηση του βασικού πυρήνα της κεφαμυκίνης καθορίζουν ορισμένες από τις ειδικές αντιμικροβιακές ενέργειες και άλλες ιδιότητες.

Μικροβιολογία

Η cefoxitin είναι αποτελεσματική *in vitro* κατά ενός ευρέος φάσματος Gram θετικών και Gram αρνητικών μικροοργανισμών.

Η μεθοξυ-ομάδα στη θέση 7α δίνει στη cefoxitin μεγάλο βαθμό σταθερότητας παρουσία β-λακταμασών, τόσο πενικιλινασών όσο και κεφαλοσπορινασών από Gram αρνητικά μικρόβια.

Η cefoxitin είναι συνήθως αποτελεσματική κατά των εξής οργανισμών *in vitro*.

Αερόβια βακτήρια

Gram-θετικοί κόκκοι συμπεριλαμβανομένων:

Σταφυλόκοκκοι (περιλαμβάνονται κοαγκουλάση-θετικοί, κοαγκουλάση-αρνητικοί και στελέχη που παράγουν πενικιλινάση), ομάδα A βήτα-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (*Streptococcus pyogenes*), ομάδα B βήτα-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumoniae*), άλλοι στρεπτόκοκκοι (εκτός των στρεπτόκοκκων της ομάδας D, στους οποίους περιλαμβάνονται και οι εντερόκοκκοι, τα περισσότερα στελέχη των οποίων είναι ανθεκτικά π.χ. *Streptococcus faecalis*).

Gram-αρνητικοί κόκκοι συμπεριλαμβανομένων:

Neisseria gonorrhoeae (περιλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν πενικιλινάση), *Neisseria meningitidis*.

Gram-αρνητικά βακτηρίδια (μη υποχρεωτικώς αναερόβια) συμπεριλαμβανομένων: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, είδη *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* (ινδόλη-θετικός: *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Proteus morgani*), *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, είδη *Providencia*, είδη *Salmonella* και είδη *Shigella*.

Αναερόβια βακτήρια

Gram-θετικοί κόκκοι συμπεριλαμβανομένων: Είδη πεπτόκοκκου, είδη πεπτοστρεπτόκοκκου, Μικροαερόφιλου στρεπτόκοκκου.

Gram-θετικά βακτηρίδια συμπεριλαμβανομένων: *Clostridium perfringens*, είδη *Clostridium*, είδη *Eubacterium*, *Propionibacterium acnes*.

Gram-αρνητικοί κόκκοι συμπεριλαμβανομένων: Είδη *Veillonella*.

Gram-αρνητικά βακτηρίδια συμπεριλαμβανομένων: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, είδη *Bacteroides* (συμπεριλαμβανομένων και των ευαίσθητων και των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών), είδη *Fusobacterium*.

Η cefoxitin είναι δραστική έναντι μερικών στελεχών των παρακάτω βακτηρίων: *Acinetobacter calcoaceticus var. anitratum* (*Harells vaginicola*), *Acinetobacter calcoaceticus var. Iwofi* (*Mima polymorpha*), *Alcaligenes faecalis*, είδη *Citrobacter*, είδη *Flavobacterium*, είδη *Enterobacter*. Η cefoxitin δεν είναι δραστική έναντι των ειδών *Pseudomonas*, των περισσότερων στελεχών *Enterococci*, πολλών στελεχών *Enterobacter cloacae*, των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη *Staphylococci* και *Listeria monocytogenes*.

Test Ευαισθησίας

α) Αερόβια

Συνιστάται η χρήση της τεχνικής των δίσκων ευαισθησίας Kirby-Bauer ή WHO χρησιμοποιώντας δίσκους 30mcg και διαμέτρου 6mm.

Μέγεθος ζώνης διαμέτρου 18mm ή περισσότερο δείχνει ευαισθησία.

Μέγεθος ζώνης διαμέτρου 15 έως 17mm δείχνει μέτρια ευαισθησία.

Μέγεθος ζώνης διαμέτρου 14mm ή λιγότερο δείχνει αντίσταση.

β) Αναερόβια

Για τον προσδιορισμό ευαισθησίας των υποχρεωτικώς αναεροβίων, θα πρέπει να προτιμούνται σαν πιο κατάλληλες οι μέθοδοι αραιώσεως σε δοκιμαστικό σωλήνα ή agar. Οι μικροοργανισμοί μπορεί να θεωρηθούν ευαίσθητοι στη cefoxitin όταν η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση είναι 16mcg/ml ή λιγότερο.

Οι μικροοργανισμοί μπορεί να θεωρηθούν ανθεκτικοί στη cefoxitin, όταν η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση, MIC, είναι μεγαλύτερη από 32mcg/ml.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ενδομυϊκή χορήγηση 1g cefoxitin σε 0,5% διάλυμα υδροχλωρικής λιδοκαΐνης επέφερε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 30mcg/ml σε 20 λεπτά.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1g cefoxitin οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν 110mcg/ml μετά από 5 min και μειώθηκαν σε λιγότερο από 1mcg/ml σε 4 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 41-59 λεπτά. Η προβενεσίδη

ελαττώνει την αποβολή και προκαλεί υψηλότερα επίπεδα στον ορό ενώ αυξάνει τη διάρκεια της συγκέντρωσης του φαρμάκου που μετράται στον ορό. Η cefoxitin περνά στο πλευρικό υγρό και στο υγρό των αρθρώσεων και ανιχνεύεται σε αντιβακτηριακές συγκεντρώσεις στη χολή.

Απέκκριση

Το 85% περίπου της ενδομυϊκής δόσης αποβάλλεται από τα νεφρά μέσα στις πρώτες έξι ώρες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα στα ούρα (π.χ. > 3.000mcg/ml μεταξύ μιας έως δύο ωρών μετά από μια δόση 1g).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οξεία ενδοφλέβια LD₅₀ σε ενήλικα θηλυκά ποντίκια και κουνέλια ήταν περίπου 8,0g/kg και μεγαλύτερη από 1,0g/kg αντίστοιχα. Η οξεία ενδοπεριτοναϊκή LD₅₀ σε ενήλικους αρουραίους ήταν μεγαλύτερη από 10,0g/kg. Μελέτες μεγάλης διάρκειας σε πειραματόζωα δεν εμφάνισαν τη cefoxitin να έχει δυνατότητα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης. Από μελέτες σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως 400mg/kg cefoxitin (περίπου τρεις φορές τη μέγιστη χορηγούμενη δόση στους ανθρώπους) δεν αποκαλύφθηκε επίδραση στη γονιμότητα και αναπαραγωγή.

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντίκια σε δόσεις 1 έως 7½ φορές μεγαλύτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης, χορηγούμενες παρεντερικά δεν έδειξαν τερατογένεση ή εμβρυοτοξικότητα, παρά μόνον μία μικρή μείωση του βάρους των εμβρύων.

Στα κουνέλια η cefoxitin σχετίστηκε με υψηλό ποσοστό αποβολών και θανάτων των μητέρων. Αυτό δεν θεωρήθηκε τερατογόνος δράση αλλά αναμενόμενο αποτέλεσμα λόγω της ασυνήθιστης ευαισθησίας των κουνελιών στις μεταβολές του πληθυσμού της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου που οφείλεται στα αντιβιοτικά.

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες γι' αυτό η cefoxitin θα πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη μόνον όταν κρίνεται τελείως απαραίτητο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Στο MEFOXIL δεν υπάρχουν έκδοχα.

6.2 Συμβατότητα και σταθερότητα

Η cefoxitin sodium είναι σταθερή και συμβατή στα διαλύματα που ακολουθούν:

0,9% ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου

5% ή 10% ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης

5% διάλυμα δεξτρόζης και 0,9% ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου

5% διάλυμα δεξτρόζης με 0,02% διττανθρακικού νατρίου

5% ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης με 0,2% ή 0,45% φυσιολογικού ορού

Ενέσιμο διάλυμα Ringer's Lactated

5% διάλυμα δεξτρόζης σε ενέσιμο διάλυμα Ringer's Lactated

5% ή 10% διάλυμα ιμβερτοσάκχαρου σε νερό

10% διάλυμα ιμβερτοσάκχαρου σε φυσιολογικό ορό

5% ενέσιμο διάλυμα διττανθρακικού νατρίου

M/6 διάλυμα γαλακτικού νατρίου

Ινσουλίνη σε ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου
Ινσουλίνη σε 10% διάλυμα ιμβερτοσάκχαρου σε νερό
Ηπαρίνη 100 units/ml και 0,1 unit/ml
Μαννιτόλη 2,5% και 5%
Μαννιτόλη 10%

6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής του έτοιμου προϊόντος είναι 24 μήνες. Μετά την ανασύσταση με αποστειρωμένο ενέσιμο νερό και την επακόλουθη αποθήκευση σε πλαστικές σύριγγες μια χρήσης, το MEFOXIL είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C ή 48 ώρες σε θερμοκρασία 2° - 8° C (ψυγείο). Μετά από τις αναφερόμενες πιο πάνω περιόδους, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα ή κατεψυγμένο υλικό πρέπει να απορρίπτεται. Μην το επαναψύχετε.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το MEFOXIL σε ξηρά κατάσταση πρέπει να αποθηκεύεται σε θερμοκρασία κάτω των 25° C. Αποφεύγετε να το εκθέτετε σε θερμοκρασία πάνω από 50° C. Η ξηρά μορφή όπως και το διάλυμα ενδέχεται να γίνουν σκοτεινόχρωμα. Αυτό εξαρτάται από τις συνθήκες αποθήκευσης και τη σταθερότητα του προϊόντος. Πάντως δεν επηρεάζεται η δραστηριότητα του φαρμάκου.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμο, διαυγές φιαλίδιο που περιέχει την κόνι.
Κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Παρασκευή του διαλύματος

Ο παρακάτω πίνακας διατίθεται για διευκόλυνση στην ανασύσταση του MEFOXIL τόσο για ενδοφλέβια όσο και για ενδομυϊκή χορήγηση.

| Περιεκτικότητα | Ποσότητα του Διαλύτη που πρέπει να προστεθεί (ml)* | Κατά προσέγγιση Μέσος όρος Συγκέντρωσης (mg/ml) |
|----------------|--|---|
| Φιαλίδιο 1g | 2 (IM) | 400 |
| Φιαλίδιο 1g | 10 (IV) | 95 |
| Φιαλίδιο 2g | 10 ή 20 (IV) | 180 ή 95 |

* Ανακινήστε έως ότου διαλυθεί και στη συνέχεια περιμένετε μέχρι να γίνει διαυγές.

Το MEFOXIL όταν ανασυσταθεί με αποστειρωμένο ενέσιμο νερό, στείρο ενέσιμο νερό που περιέχει σαν συντηρητικά parabens ή βενζυλική αλκοόλη, 0,9% ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, 5% ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης ή 0,5% και 1% υδροχλωρική λιδοκαΐνη (με συντηρητικό parabens), διατηρεί ικανοποιητική ισχύ για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, για μια εβδομάδα σε ψύξη (κάτω των 5° C) και το λιγότερο για 30 εβδομάδες σε κατάσταση κατάψυξης και θα διατηρεί την ισχύ του

αμέσως μετά την απόψυξη το λιγότερο για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEΞ Α.Ε - Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία - Τηλ. 210 8009111-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEFOXIL 1g/Vial: 40733/05/16-2-2006

MEFOXIL 2g/Vial: 54826/4-9-2006

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEFOXIL 1g/Vial: 21-1-2005

MEFOXIL 2g/Vial: 4-9-06

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

7-10-2009