

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OXIMEZIN 0,5 g Κόνις για ενέσιμο διάλυμα / διάλυμα προς έγχυση

OXIMEZIN 1 g Κόνις για ενέσιμο διάλυμα / διάλυμα προς έγχυση

OXIMEZIN 2 g Κόνις για ενέσιμο διάλυμα / διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Φιαλίδιο 0,5 g: Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο κεφοταξίμη ισοδύναμη με 0,5 g κεφοταξίμης.

Φιαλίδιο 1 g: Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο κεφοταξίμη ισοδύναμη με 1 g κεφοταξίμης.

Φιαλίδιο 2 g: Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο κεφοταξίμη ισοδύναμη με 2 g κεφοταξίμης.

Φιαλίδιο 0,5 g: Κάθε φιαλίδιο OXIMEZIN περιέχει 24 mg (1,045 mmol) νατρίου.

Φιαλίδιο 1 g: Κάθε φιαλίδιο OXIMEZIN περιέχει 48 mg (2,09 mmol) νατρίου.

Φιαλίδιο 2 g: Κάθε φιαλίδιο OXIMEZIN περιέχει 96 mg (4,18 mmol) νατρίου.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα / διάλυμα προς έγχυση

Λευκή έως ελαφρώς κίτρινη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το OXIMEZIN ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων σοβαρών λοιμώξεων όταν είναι γνωστό ή πιστεύεται ότι είναι πολύ πιθανό να έχουν προκληθεί από βακτήρια ευαίσθητα στην κεφοταξίμη (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1):

- Βακτηριακή πνευμονία
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας
- Σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών
- Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της γονόρροιας
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (όπως η περιτονίτιδα)
- Βακτηριακή μηνιγγίτιδα
- Ενδοκαρδίτιδα
- Βορρελίωση

Θεραπεία των ασθενών με βακτηριαιμία σχετιζόμενη με, ή υπάρχει υποψία ότι σχετίζεται με, οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω.

Περιεγχειρητική προφύλαξη. Για χειρουργικές επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από αναερόβια παθογόνα, π.χ. ορθοκολική χειρουργική επέμβαση, συνιστάται συνδυασμός με ένα κατάλληλο φάρμακο με δραστηριότητα ενάντια στα αναερόβια.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το OXIMEZIN μπορεί να χορηγηθεί με εφάπαξ-ταχεία (bolus) ενδοφλέβια ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση ή ενδομυϊκή ένεση μετά την ανασύσταση του διαλύματος.

Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης θα πρέπει να καθορίζονται από τη σοβαρότητα της λοίμωξης, την ευαισθησία του υπαίτιου παθογόνου μικροοργανισμού και την κατάσταση του ασθενούς. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει πριν γίνει γνωστό το αποτέλεσμα των μικροβιολογικών εξετάσεων.

Ενήλικες και έφηβοι άνω των 12 ετών

Οι ενήλικες και οι έφηβοι λαμβάνουν συνήθως 2 έως 6 g κεφοταξίμης ημερησίως. Η ημερήσια δόση θα πρέπει να διαιρεθεί σε δύο μονοδόσεις κάθε 12 ώρες.

- Συχνές λοιμώξεις παρουσία (ή υποψία) ευαίσθητων βακτηρίων: 1 g κάθε 12 ώρες.
- Λοιμώξεις παρουσία (ή υποψία) αρκετών ευαίσθητων ή μέτρια ευαίσθητων βακτηρίων: 1 – 2 g κάθε 12 ώρες.
- Σοβαρές λοιμώξεις ή για λοιμώξεις που δεν μπορούν να εντοπιστούν: 2 – 3 g ως εφάπαξ δόση κάθε 6 έως 8 ώρες (μέγιστη ημερήσια δόση: 12 g).

Σε σοβαρές λοιμώξεις ενδείκνυται ένας συνδυασμός κεφοταξίμης και άλλων αντιβιοτικών .

Νεογνά (0 – 28 ημερών), βρέφη και παιδιά έως 12 ετών

Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της λοίμωξης: 50 – 100 – 150 mg / kg / ημέρα, κάθε 12 – 6 ώρες.

Σε περιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg / kg / ημέρα υπό την προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά στα νεογνά 0 – 7 ημερών εξαιτίας της ανώριμης νεφρικής λειτουργίας.

Πρόωρα νεογνά

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 50 mg / kg / ημέρα διαιρούμενη σε 2 έως 4 δόσεις (κάθε 12 έως 6 ώρες). Αυτή η μέγιστη δόση δεν πρέπει να ξεπεραστεί εξαιτίας των νεφρών που δεν έχουν ακόμη ωριμάσει πλήρως.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας, με την προϋπόθεση ότι η λειτουργία των νεφρών και του ήπατος είναι φυσιολογική.

Άλλες ειδικές συστάσεις

Γονόρροια

Για τη γονόρροια: μία εφάπαξ ένεση (ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως) 0,5 – 1 g κεφοταξίμης. Στις επιπλεγμένες λοιμώξεις, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαθέσιμες επίσημες κατευθυντήριες. Η σύφιλη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Ενήλικες: Ημερήσια δόση 9 – 12 g κεφοταξίμης διαιρούμενη σε ίσες δόσεις κάθε 6 – 8 ώρες (3 g 3 – 4 φορές ημερησίως).

Παιδιά: 150 – 200 mg / kg / ημέρα διαιρούμενα σε ίσες δόσεις κάθε 6 – 8 ώρες.

Νεογέννητα: 0 – 7 ημερών: 50 mg / kg κάθε 12 ώρες, 7 – 28 ημερών: 50 mg / kg κάθε 8 ώρες.

Περιεγχειρητική προφύλαξη

1 – 2 g ως εφάπαξ δόση όσο το δυνατόν πιο κοντά στην έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου η διάρκεια του χειρουργείου υπερβαίνει τα 90 λεπτά, θα πρέπει να δοθεί μία επιπλέον προφυλακτική δόση.

Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με κεφοταξίμη σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά που καλύπτουν και το φάσμα των αναερόβιων βακτηρίων.

Δοσολογία σε διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας

Σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $\leq 5 \text{ mL} / \text{min}$, η αρχική δόση ισούται με τη συνιστώμενη συνήθη δόση, αλλά η δόση συντήρησης πρέπει να μειώνεται κατά το ήμισυ χωρίς αλλαγή στη συχνότητα χορήγησης. Πιθανόν να διεξαχθούν εξετάσεις αίματος για τον προσδιορισμό της απαιτούμενης δόσης.

Δοσολογία σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση, μία ενδοφλέβια ένεση των 0,5 – 2 g, στο τέλος κάθε συνεδρίας αιμοκάθαρσης, επαναλαμβανόμενη κάθε 24 ώρες, επαρκεί για την αποτελεσματική θεραπεία των περισσότερων λοιμώξεων.

Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας με κεφοταξίμη εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ασθενούς και ποικίλλει ανάλογα με τη πρόοδο της βακτηριακής νόσου. Η χορήγηση της κεφοταξίμης θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα ή έχει αποδειχθεί η εκρίζωση των βακτηρίων. Θεραπεία για τουλάχιστον 10 ημέρες είναι απαραίτητη σε λοιμώξεις που προκαλούνται από *Streptococcus pyogenes* (η παρεντερική θεραπεία μπορεί να αντικατασταθεί με επαρκή από του στόματος θεραπεία πριν από το τέλος της περιόδου των 10 ημερών).

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια έγχυση

Προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος μόλυνσης, η ανασύσταση του διαλύματος για έγχυση πρέπει να γίνεται σε αυστηρά άσηπτες συνθήκες. Μην αναβάλλετε την έγχυση μετά την ανασύσταση του διαλύματος.

Για βραχεία ενδοφλέβια έγχυση: Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί για διάστημα 20 λεπτών.

Για μακροχρόνια ενδοφλέβια έγχυση: Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί διάστημα 50 – 60 λεπτών.

Ενδοφλέβια ένεση

Για περιοδικές ενδοφλέβιες ενέσεις, το διάλυμα πρέπει να εγχυθεί σε διάστημα 3 έως 5 λεπτών. Κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αρρυθμίας, ενδεχομένως απειλητικής για τη ζωή, σε πολύ λίγους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κεφοταξίμη με ταχύ ρυθμό μέσω καθετήρα σε κεντρική φλέβα.

Ενδομυϊκή ένεση

Η ενδομυϊκή μέθοδος χορήγησης περιορίζεται σε εξαιρετικές κλινικές περιπτώσεις (π.χ. γονόρροια). Δεν ενδείκνυται σε σοβαρές λοιμώξεις και πρέπει να αξιολογηθεί ο λόγος κινδύνου-όφελους. Συνιστάται να μην εγχύονται μονομερώς περισσότερα από 4 mL. Η ενδοφλέβια οδός συνιστάται εάν η ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 2 g κεφοταξίμης ή εάν η κεφοταξίμη ενύεται συχνότερα από δύο φορές ημερησίως. Η ενδομυϊκή ένεση δεν συνιστάται στις περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων. Το διάλυμα πρέπει να χορηγείται με εν τω βάθι ενδομυϊκή ένεση. Τα διαλύματα με λιδοκαΐνη δεν πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια. Η κεφοταξίμη που ανασυστάθηκε με λιδοκαΐνη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κατά το πρώτο έτος της ηλικίας. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες προϊόντος του επιλεγμένου διαλύματος που περιέχει λιδοκαΐνη.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6. Η κεφοταξίμη και οι αμινογλυκοσίδες δεν πρέπει να αναμειγνύονται στην ίδια σύριγγα ή στο ίδιο διάλυμα έγχυσης.

4.3 Αντενδείξεις

-Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλες κεφαλοσπορίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Προηγούμενη, ταχείας έναρξης ή / και σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη ή σε οποιοδήποτε β-λακταμικό αντιβιοτικό.

Για φαρμακοτεχνικές μορφές που περιέχουν λιδοκαΐνη:

- γνωστό ιστορικό υπερευαισθησίας στη λιδοκαΐνη ή σε άλλα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίων
- μη ρυθμιζόμενος καρδιακός αποκλεισμός
- σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- χορήγηση μέσω της ενδοφλέβιας οδού
- βρέφη ηλικίας κάτω των 30 μηνών

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η χρήση της κεφοταξίμης, ειδικά εάν παραταθεί, μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη βακτηρίων που είναι ανθεκτικά. Η επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή είναι ουσιώδης. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας προκληθεί επιλοίμωξη, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

- Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κεφοταξίμη, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Εάν εμφανιστεί αντίδραση υπερευαισθησίας, απαιτείται διακόπηση της θεραπείας.

Η χρήση της κεφοταξίμης αντενδείκνυται αυστηρά σε άτομα με προηγούμενο ιστορικό άμεσου τύπου υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες.

Δεδομένου ότι υπάρχει διασταυρούμενη αλλεργία μεταξύ πενικιλίνων και κεφαλοσπορίνων, η χρήση τώνης τελευταίων πρέπει να γίνεται με εξαιρετική προσοχή σε άτομα ευαίσθητα στην πενικιλίνη.

- Σοβαρές πομφολυγώδεις αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών πομφολυγωδών δερματικών αντιδράσεων όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση με κεφοταξίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους αμέσως πριν από τη συνέχιση της θεραπείας εάν προκληθούν δερματικές ή/και βλεννογονικές αντιδράσεις.

- Λοίμωξη σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (π.χ. ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα)

Η εκένωση, ιδιαίτερα εάν είναι σοβαρή ή / και εμμένουσα, η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή της θεραπείας ή στις αρχικές εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να είναι συμπτωματική της νόσου που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* (CDAD). Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* μπορεί να διαφέρει σε σοβαρότητα από ελαφριά έως απειλητική για τη ζωή, η σοβαρότερη μορφή της οποίας είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

Η διάγνωση αυτής της σπάνιας αλλά πιθανώς θανατηφόρου πάθησης μπορεί να επιβεβαιωθεί με ενδοσκόπηση ή / και ιστολογική εξέταση.

Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη αυτή η διάγνωση σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή κατόπιν χορήγησης κεφοταξίμης.

Εάν υπάρχει υποψία διάγνωσης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, η κεφοταξίμη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά χωρίς καθυστέρηση κατάλληλη ειδική αντιβιοτική θεραπεία.

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* μπορεί να ευνοηθεί από στάση κοπράνων στο έντερο.

Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλισμό δεν θα πρέπει να χορηγούνται.

- Αιματολογικές αντιδράσεις

Λευκοπενία, ουδετεροπενία και, πιο σπάνια, ανεπάρκεια μυελού των οστών, πανκυτταροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία μπορεί να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφοταξίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Για κύκλους θεραπείας που διαρκούν περισσότερο από 7 – 10 ημέρες, ο αριθμός λευκοκυττάρων πρέπει να παρακολουθείται και η θεραπεία να διακόπτεται σε περίπτωση ουδετεροπενίας.

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ηωσινοφιλίας και θρομβοκυτοπενίας, ταχέως αναστρέψιμες

κατά τη διακοπή της θεραπείας. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας. (βλ. παράγραφο 4.8)

- Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιηθεί σύμφωνα με την υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Απαιτείται προσοχή όταν η κεφοταξίμη συγχωρηγείται με αμινογλυκοσίδες, προβενεσίδη ή άλλα νεφροτοξικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε αυτούς τους ασθενείς, στους ηλικιωμένους και σε εκείνους με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία.

- Νευροτοξικότητα

Υψηλές δόσεις β-λακταμικών αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της κεφοταξίμης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλοπάθεια (π.χ. διαταραχή συνείδησης, μη φυσιολογικές κινήσεις και σπασμούς) (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να προτρύνονται οι ασθενείς ώστε να επικοινωνούν με το γιατρό τους αμέσως, πριν συνεχίσουν τη θεραπεία, αν εμφανιστούν τέτοιες αντιδράσεις.

- Η χρήση της κεφοταξίμης για τη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν αλλεργία στην πενικιλίνη (όχι τύπου 1). Η κεφοταξίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες, λαμβάνοντας υπόψη το περιορισμένο της αντιβακτηριακό φάσμα.

- Προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχει αναφερθεί δυνητικά απειλητική για τη ζωή αρρυθμία σε πολύ λίγους ασθενείς, που έλαβαν ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση κεφοταξίμης μέσω καθετήρα κεντρικής φλέβας. Ο συνιστώμενος χρόνος ένεσης ή έγχυσης θα πρέπει να τηρείται (βλ. παράγραφο 4.2).

Βλέπε παράγραφο 4.3 για αντενδείξεις για σκευάσματα που περιέχουν λιδοκαΐνη.

- Επιδράσεις στις εργαστηριακές εξετάσεις

Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, η δοκιμασία Coombs έχει βρεθεί θετική σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν κεφοταξίμη. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να επιδράσει στις διασταυρούμενες αντιδράσεις του αίματος.

Η δοκιμασία γλυκόζης ούρων με μη-ειδικά αναγωγικά αντιδραστήρια πιθανώς να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Αυτό το φαινόμενο δεν παρατηρείται όταν χρησιμοποιείται η ειδική μέθοδος οξειδάσης της γλυκόζης.

- Πρόσληψη νατρίου

Φιαλίδιο 0,5 g: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 24 mg (1,045 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 1,2% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Φιαλίδιο 1 g: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 48 mg (2,09 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 2,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Φιαλίδιο 2 g: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 96 mg (4,18 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 4,8% της συνιστώμενης μέγιστης από τον ΠΟΥ ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ουρικοαπεκκριτικά: Η προβενεσίδη παρεμβαίνει στη μεταφορά της κεφοταξίμης στο νεφρικό

σωληνάριο, αυξάνοντας έτσι την έκθεση της κεφοταξίμης περίπου στο διπλάσιο και μειώνοντας τη νεφρική κάθαρση περίπου στο μισό στις θεραπευτικές δόσεις. Λόγω της ευρείας θεραπευτικής δράσης της κεφοταξίμης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.2).

Αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης και διουρητικά: Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, η κεφοταξίμη μπορεί να ενισχύσει τη νεφροτοξική δράση των νεφροτοξικών φαρμάκων όπως οι αμινογλυκοσίδες ή τα ισχυρά διουρητικά (π.χ. φουροσεμίδη). Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Βακτηριοστατικά αντιβιοτικά: Το OXIMEZIN δεν πρέπει να συνδυάζεται με βακτηριοστατικά αντιβιοτικά (π.χ. τετρακυκλίνες, ερυθρομυκίνη και χλωραμφενικόλη) επειδή είναι εφικτό ένα ανταγωνιστικό αποτέλεσμα.

Παρεμβολή στις εργαστηριακές εξετάσεις: Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, θετική δοκιμασία Coombs έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν κεφοταξίμη. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να επιδράσει στις διασταυρούμενες αντιδράσεις του αίματος. Ψευδώς θετική αντίδραση μπορεί να συμβεί κατά την εξέταση της γλυκόζης με μη ειδικές αναγωγικές ουσίες (π.χ. διάλυμα Fehling's) αλλά όχι όταν χρησιμοποιηθεί η ειδική μέθοδος οξειδάσης της γλυκόζης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η ασφάλεια της κεφοταξίμης δεν έχει εδραιωθεί στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

Η κεφοταξίμη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα. Επομένως, η κεφοταξίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους.

Θηλασμός:

Η κεφοταξίμη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Δεν μπορούν να αποκλειστούν οι επιδράσεις στην φυσιολογική εντερική χλωρίδα του βρέφους που θηλάζει οι οποίες οδηγούν σε διάρροια, ανάπτυξη μυκήτων και ευαισθητοποίηση του βρέφους δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Συνεπώς, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η κεφοταξίμη επηρεάζει άμεσα την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Υψηλές δόσεις κεφοταξίμης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλοπάθεια (π.χ. έκπτωση συνείδησης, μη φυσιολογικές κινήσεις και σπασμοί) (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι η ζάλη, μπορεί να μειωθεί η ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει σωστά. Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση αυτοκινήτων και τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις						Επιλοίμωξη (βλ. παρ. 4.4)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία Ηωσινοφιλία Θρομβοπενία			Ανεπάρκεια μυελού των οστών Πανκυτταροπενία Ουδετεροπενία Ακκοκιοκυτταραιμία (βλ. παρ. 4.4) Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντίδραση Jarisch Herxheimer			Αναφυλακτικές αντιδράσεις Αγγειοοίδημα Βρογχόσπασμος Αναφυλακτικό shock
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Σπασμοί (βλ. παρ. 4.4)			Κεφαλαλγία Ζάλη Εγκεφαλοπάθεια (π.χ. έκπτωση συνείδησης, παραισθήσεις, σύγχυση, μη φυσιολογικές κινήσεις) (βλ. παρ. 4.4)
Καρδιακές διαταραχές						Αρρυθμία μετά από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση μέσω

						καθητήρα κεντρικής φλέβας Αίσθημα παλμών
Διαταραχ ές του γαστρεντε ρικού			Διάρροια			Ναυτία Έμετος Κοιλιακό άλγος Ψευδομεμβρ ανώδης κολίτιδα (βλ.παρ. 4.4) Καντιντίασ η
Διαταραχ ές του ήπατος και των χοληφόρ ων			Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALAT, ASAT, LDH, γ-GT και/ή αλκαλική φωσφατάσ η) και/ή χολερυθρίν η			Ηπατίτιδα* (ορισμένες φορές με ίκτηρο)
Διαταραχ ές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα Κνησμός Κνίδωση			Πολύμορφο ερύθημα Σύνδρομο Stevens- Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (βλ.παρ. 4.4) Οξεία γενικευμένη εξανθηματικ ή φλυκταίνωσ η (AGEP)
Διαταραχ ές των νεφρών και των συροφόρ ων οδών			Μείωση της νεφρικής λειτουργίας / αύξηση της κρεατινίνης (ιδιαίτερα όταν συγχορηγεί			Διάμεση νεφρίτιδα Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παρ. 4.4)

			ται με αμινογλυκο σίδες)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσ εις της οδού χορήγηση ς	<i>Ενδομυϊκές μορφές:</i> Πόνος στο σημείο της ένεσης		Πυρετός Φλεγμονώδ εις αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, συμπεριλα μβανομένη ς φλεβίτιδας / θρομβοφλε βίτιδας αίσθημα κακουχία, κόπωση			<i>Για Ε.Μ. σκευάσματα (όταν ο διαλύτης περιέχει λιδοκαΐνη):</i> Συστηματικέ ς αντιδράσεις στη λιδοκαΐνη

* εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Αντίδραση Jarisch-Herxheimer

Στη θεραπεία της βορρελίωσης (νόσος του Lyme), μπορεί να εμφανιστεί μία αντίδραση Jarisch-Herxheimer κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας.

Η εμφάνιση ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα έχει αναφερθεί μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας της βορρελίωσης: δερματικό εξάνθημα, κνησμός, πυρετός, λευκοπενία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, δυσκολία στην αναπνοή, ενοχλήσεις στις αρθρώσεις.

Ηπατικές διαταραχές

Έχει παρατηρηθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALAT, ASAT, LDH, γ-γλουταμυλτρανσφεράση και / ή αλκαλική φωσφατάση) ή / και χολερυθρίνης. Αυτές οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές αποκλίσεις ενδέχεται σπάνια να υπερβαίνουν το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου και να υποδεικνύουν ένα πρότυπο ηπατικής βλάβης, συνήθως χολοστατικής και συχνότερα ασυμπτωματικής.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της αναλογίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Για την Ελλάδα: στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 ΤΚ 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Για την Κύπρο: στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας προσομοιάζουν κυρίως στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπάρχει κίνδυνος αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων β-λακταμικών αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της κεφοταξίμης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η κεφοταξίμη πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά υποστηρικτική αγωγή, η οποία περιλαμβάνει μέτρα για την επιτάχυνση της απέκκρισης και την συμπτωματική θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. σπασμοί).

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Τα επίπεδα της κεφοταξίμης στον ορό μπορούν να μειωθούν με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, κωδικός ATC: J01DD01

Μηχανισμός δράσης

Η βακτηριοκτόνος δράση της κεφοταξίμης προκύπτει από την αναστολή της σύνθεσης του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος (κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης) που προκαλείται από την αναστολή των πρωτεϊνών που δεσμεύουν την πενικιλίνη (PBPs) όπως οι τρανσπεπτιδάσες.

Μηχανισμός ανάπτυξης ανθεκτικότητας

Ανθεκτικότητα στην κεφοταξίμη μπορεί να προκληθεί από τους ακόλουθους μηχανισμούς:

- Απενεργοποίηση από β-λακταμάσες. Η κεφοταξίμη μπορεί να υδρολυθεί από συγκεκριμένες β-λακταμάσες, ειδικά από β-λακταμάσες ευρέως φάσματος (ESBLs) που μπορούν να ανιχνευθούν σε στελέχη των *Escherichia coli* ή *Klebsiella pneumoniae* ή από χρωμοσωμικά κωδικοποιημένες ή εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες τύπου AmpC που μπορεί να ανιχνευθούν στο *Enterobacter cloacae*. Επομένως, οι λοιμώξεις που προκαλούνται από παθογόνα με χρωμοσωμικά κωδικοποιημένες AmpC-β-λακταμάσες δεν πρέπει να υπόκεινται σε θεραπεία με κεφοταξίμη ακόμη και στην περίπτωση της αποδεδειγμένης *in-vitro* ευαισθησίας, εξαιτίας του ρίσκου επιλογής μεταλλαγμένων στελεχών με αποκατάσταση της έκφρασης των χρωμοσωμικά κωδικοποιημένων AmpC-β-λακταμασών.
- Μειωμένη συγγένεια των PBPs με την κεφοταξίμη. Η επίκτητη ανθεκτικότητα των πνευμονιόκοκκων και άλλων στρεπτόκοκκων προκαλείται από τροποποιήσεις των PBPs λόγω μεταλλάξεων. Η ανθεκτικότητα των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (οξακιλίνη) σταφυλόκοκκων οφείλεται στο σχηματισμό μιας επιπρόσθετης PBP με χαμηλότερη συγγένεια με την κεφοταξίμη..
- Ανεπαρκής διείσδυση της κεφοταξίμης μέσω του εξωτερικού κυτταρικού τοιχώματος των αρνητικών κατά Gram βακτηριών έτσι ώστε η αναστολή των PBPs να είναι ανεπαρκής.
- Η παρουσία μηχανισμού ενεργής μεταφοράς (αντλίες εκροής) της κεφοταξίμης εκτός του κυττάρου. Ολική διασταυρούμενη ανθεκτικότητα λαμβάνει χώρα μεταξύ της κεφοταξίμης και της κεφτριαξόνης και εν μέρει μεταξύ άλλων πενικιλινών και κεφαλοσπορινών.

Όρια ευαισθησίας

Τα παρακάτω κλινικά MIC όρια ευαισθησίας διαμορφώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (EUCAST) (2019-01-01):

	Ευαισθησία	Ανθεκτικότητα
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg / L	> 2 mg / L
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{HE}	Σημείωση ¹	Σημείωση ¹
<i>Streptococcus</i> (group A, B, C, G)	Σημείωση ²	Σημείωση ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg / L	> 2 mg / L
Viridans group <i>streptococci</i>	≤ 0.5 mg / L	> 0.5 mg / L
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.125 mg / L	> 0.125 mg / L

<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg / L	> 2 mg / L
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	≤ 0.125 mg / L	> 0.125 mg / L
<i>Neisseria meningitidis</i> ³	≤ 0.125 mg / L	> 0.125 mg / L
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0.03 mg / L	> 0.03 mg / L
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.125 mg / L	> 0.125 mg / L
PK-PD (Non-species related) breakpoints	≤ 1 mg / L	> 2 mg / L

HE = υψηλή έκθεση / υψηλή δόση μόνο για *S. aureus* (υψηλή δόση τουλάχιστον 3 x 2 g ενδοφλεβίως)

¹ Η ευαισθησία του σταφυλόκοκκου στις κεφαλοσπορίνες τεκμηριώνεται από την ευαισθησία στην κεφοξιτίνη εξαιρουμένης της κεφιξιμής, της κεφταζιδίμης, της κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης, της κεφτιμπουτένης και της κεφτολοζάνης-ταζομπακτάμης, τα οποία δεν έχουν όρια ευαισθησίας και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις.

² Η ευαισθησία των A, B, C και G στρεπτόκοκκων στις κεφαλοσπορίνες τεκμηριώνεται από την ευαισθησία στην βενζυλπενικιλίνη.

³ Μη ευαίσθητα στελέχη είναι σπάνια ή δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Η ταυτοποίηση και η δοκιμασία ευαισθησίας σε οποιοδήποτε από τα απομονωμένα στελέχη πρέπει να επιβεβαιωθεί και το στέλεχος να αποσταλεί σε εργαστήριο αναφοράς.

Ευαισθησία

Ο επιπολασμός της επίκτητης ανθεκτικότητας μπορεί να διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά για συγκεκριμένα είδη και είναι επιθυμητή η τοπική πληροφόρηση σχετικά με την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερα για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπου είναι απαραίτητο, πρέπει να ζητούνται συμβουλές από ειδικούς, ιδιαίτερα αν ο τοπικός επιπολασμός της ανθεκτικότητας είναι τέτοιος, ώστε να αμφισβητείται η χρησιμότητα της κεφοταξίμης. Ειδικά στις περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων ή σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, πρέπει να διεξάγεται μικροβιολογική διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της ταυτοποίησης του μικροοργανισμού και της ευαισθησίας του στην κεφοταξίμη.

ΚΟΙΝΩΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΕΙΔΗ

Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (ευαίσθητο σε μεθικιλίνη)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (συμπερ. στελέχη ανθεκτικά σε πενικιλίνη)

Streptococcus pyogenes

Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea

Neisseria meningitides

Proteus mirabilis %

ΕΙΔΗ ΓΙΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ Η ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis ⁺

Staphylococcus haemolyticus ⁺

Staphylococcus hominis ⁺

Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli [%]

Klebsiella oxytoca [%]

Klebsiella pneumoniae ^{# %}

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Bacteroides fragilis

ΕΓΓΕΝΩΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΕΙΔΗ

Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (ανθεκτικό σε μεθικιλίνη)

Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Acinetobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Clostridium difficile

Άλλα

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

Treponema pallidum

⁺ Σε τουλάχιστον μία περιοχή το ποσοστό ανθεκτικότητας είναι > 50 %.

[#] Σε μονάδες εντατικής θεραπείας το ποσοστό ανθεκτικότητας είναι < 10 %.

[%] Τα στελέχη παραγωγής ευρέως φάσματος β-λακταμάσης (ESBL) είναι πάντα ανθεκτικά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το OXIMEZIN προορίζεται για παρεντερική χρήση. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 1 g και 2 g κεφοταξίμης, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 5 λεπτά είναι περίπου 81 – 102 mg / L και περίπου 167 – 214 mg / L 8 λεπτά αντίστοιχα. Η ενδομυϊκή ένεση επάγει μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό 20 mg / L εντός 30 λεπτών μετά από δόση 1 g.

Κατανομή

Η κεφοταξίμη έχει καλή διείσδυση σε διαφορετικά διαμερίσματα. Τα θεραπευτικά επίπεδα φαρμάκων που υπερβαίνουν τα ελάχιστα ανασταλτικά επίπεδα για τα κοινά παθογόνα μπορούν γρήγορα να επιτευχθούν. Οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι χαμηλές όταν οι μηνίγγες δεν έχουν φλεγμονή, αλλά η κεφοταξίμη συνήθως περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε επίπεδα πάνω από τα MIC όρια ευαισθησίας των παθογόνων φλεγμονή των μηνίγγων (3 – 30 μg / mL). Συγκεντρώσεις (0,2 – 5,4 μg / mL), ανασταλτικές για τα περισσότερα βακτήρια, επιτυγχάνονται σε πυώδη πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις και πλευρικό υγρό μετά από χορήγηση 1 ή 2 g κεφοταξίμης.

Οι συγκεντρώσεις που είναι πιθανόν να είναι αποτελεσματικές κατά των πιο ευαίσθητων οργανισμών επιτυγχάνονται ομοίως στα θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα, στις εκροές μέσου ωττός, στον προστατικό ιστό, στο διάμεσο υγρό, στο περιτοναϊκό υγρό και στο τοίχωμα της χοληδόχου κύστης, μετά από θεραπευτικές δόσεις. Υψηλές συγκεντρώσεις της κεφοταξίμης και της Ο-δεσακετυλ-κεφοταξίμης επιτυγχάνονται στη χολή. Η κεφοταξίμη διέρχεται από τον πλακούντα και επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στο εμβρυϊκό υγρό και τους ιστούς (μέχρι 6 mg / kg). Μικρές ποσότητες κεφοταξίμης διαχέονται στο μητρικό γάλα.

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος για την κεφοταξίμη είναι περίπου 25 – 40 %.

Ο όγκος κατανομής της κεφοταξίμης είναι 21 – 37 λίτρα μετά από 1 γρ. ενδοφλέβιας έγχυσης για 30 λεπτά.

Βιομετασχηματισμός

Η κεφοταξίμη μεταβολίζεται μερικά στους ανθρώπους. Περίπου 15 – 25 % μίας παρεντερικής δόσης μεταβολίζεται στον μεταβολίτη της Ο-δεσακετυλ-κεφοταξίμης, ο οποίος έχει επίσης αντιβιοτικές ιδιότητες.

Αποβολή

Η κύρια οδός έκκρισης της κεφοταξίμης και της Ο-δεσακετυλ-κεφοταξίμης είναι μέσω των νεφρών. Μόνο μία μικρή ποσότητα (2 %) κεφοταξίμης απεκκρίνεται μέσω της χολής. Στα ούρα που συλλέγονται εντός 6 ωρών, το 40 – 60 % της χορηγούμενης δόσης κεφοταξίμης ανακτάται ως αμετάβλητη κεφοταξίμη και το 20 % βρίσκεται ως Ο-δισακετυλ-κεφοταξίμη. Μετά από χορήγηση ραδιενεργά επισημασμένης κεφοταξίμης μπορεί να ανακτηθεί περισσότερο από 80 % στα ούρα. Το 50 – 60 % αυτού του κλάσματος είναι αμετάβλητη κεφοταξίμη και το υπόλοιπο περιέχει μεταβολίτες. Η συνολική κάθαρση της κεφοταξίμης είναι 240 – 390 mL / min και η νεφρική κάθαρση είναι 130 – 150 mL / min.

Οι χρόνοι ημιζωής της κεφοταξίμης στον ορό και της Ο-δεσακετυλ-κεφοταξίμης είναι κανονικά περίπου 50 – 80 και 90 λεπτά, αντίστοιχα. Σε ηλικιωμένους, ο χρόνος ημιζωής της κεφοταξίμης είναι 120 – 150 λεπτά.

Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης 3 – 10 mL / min), ο χρόνος ημιζωής της κεφοταξίμης στον ορό μπορεί να αυξηθεί σε 2,5 – 3,6 ώρες.

Δεν υπάρχει συσσώρευση μετά τη ενδοφλέβια χορήγηση 1000 mg ή ενδομυϊκή χορήγηση 0,5 g για 10 ή 14 ημέρες.

Στα νεογνά, η φαρμακοκινητική επηρεάζεται από την κύηση και την ηλικία, ο χρόνος ημιζωής παρατείνεται σε πρόωρα νεογνά και νεογνά χαμηλού βάρους της ίδιας ηλικίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Η κεφοταξίμη διέρχεται από τον πλακούντα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1 g κεφοταξίμης, κατά τη γέννηση, μετρήθηκαν στον ορό του ομφάλιου λώρου κατά τα πρώτα 90 λεπτά μετά τη χορήγηση τιμές 14 μg / mL, που μειώθηκαν στα περίπου 2,5 μg / mL μέχρι το τέλος της δεύτερης ώρας μετά τη χορήγηση. Στο αμνιακό υγρό, μετρήθηκε η μέγιστη συγκέντρωση των 6,9 μg / mL μετά από 3 – 4 ώρες. Αυτή η τιμή υπερβαίνει τα MIC όρια για τα περισσότερα Gram-αρνητικά βακτήρια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν.

6.2 Ασυμβατότητες

Οι αμινογλυκοσίδες είναι μη συμβατές με τις κεφαλοσπορίνες σε παρεντερικά μίγματα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν το άνοιγμα: 3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 12 ώρες στους 2 – 8 ° C μετά την ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα και για 6 ώρες στους 2 – 8 ° C μετά την ανασύσταση με 1 % λιδοκαΐνη.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν έχει αποδειχθεί για συγκεντρώσεις μεταξύ 0,25 mg / mL και 50 mg / mL, φυλασσόμενα σε σάκκους πολυπροπυλενίου για 24 ώρες στους 2 – 8 ° C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 – 8 ° C, εκτός εάν η ανασύσταση / αραίωση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες .

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Προϊόν που δεν έχει ανοιχθεί: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες

θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση / αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο 0,5 g: Το OXIMEZIN 0,5 g διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια των 15 mL, κλειστά με πώματα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου (τύπου I) και σφραγισμένα με πώματα αλουμινίου με κίτρινο πλαστικό κάλυμμα.

Φιαλίδιο 1 g: Το OXIMEZIN 1 g διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια των 15 mL, κλειστά με πώματα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου (τύπου I) και σφραγισμένα με πώματα αλουμινίου με κόκκινο πλαστικό κάλυμμα.

Φιαλίδιο 2 g: Το C OXIMEZIN παρέχεται σε γυάλινα φιαλίδια των 20 mL ή 50 mL, κλειστά με πώματα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου (τύπου I) και σφραγισμένα με πώματα αλουμινίου με γκρι (20 mL) ή σκούρο μπλε (50 mL) πλαστικό κάλυμμα.

Τα φιαλίδια συσκευάζονται σε κουτιά των 1, 5, 10, 25 ή 50.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός >

Ενδοφλέβια ένεση

Σε περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης, το OXIMEZIN ανασυστάται με ύδωρ για ενέσιμα, όπως αναφέρεται στον παρακάτω Πίνακα. Ανακινήστε καλά μέχρι να διαλυθεί και στη συνέχεια αποσύρετε ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου στη σύριγγα και χρησιμοποιήστε αμέσως. Ο χρόνος ανασύστασης είναι μικρότερος από 1 λεπτό.

Ενδοφλέβια χορήγηση	Όγκος διαλύματος αραιώσης	Φύση διαλύματος αραιώσης
OXIMEZIN 0,5 g	2 mL	Ύδωρ για ενέσιμα
OXIMEZIN 1 g	4 mL	
OXIMEZIN 2 g	10 mL	

Ενδομυϊκή ένεση

Σε περίπτωση ενδομυϊκής χορήγησης, ανασύσταση του OXIMEZIN με ύδωρ για ενέσιμα ή 1 % διάλυμα λιδοκαΐνης σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα. Για να αποφευχθεί ο πόνος κατά την ένεση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά διάλυμα 1 % λιδοκαΐνης (μόνο για ενήλικες). Τα διαλύματα λιδοκαΐνης δεν πρέπει να χορηγούνται ενδοφλεβίως. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες του προϊόντος του επιλεγμένου διαλύματος που περιέχει λιδοκαΐνη. Όταν χρησιμοποιείται το διάλυμα λιδοκαΐνης για την αραιώση, πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά η ενδοαγγειακή ένεση. Το διάλυμα 1 % λιδοκαΐνης πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για ενδομυϊκή ένεση του OXIMEZIN 0,5 g και OXIMEZIN 1 g.

Το OXIMEZIN είναι επίσης συμβατό με 1% λιδοκαΐνη.

Ενδομυϊκή Χορήγηση	Όγκος διαλύματος αραιώσης	Φύση διαλύματος αραιώσης
OXIMEZIN 0,5 g	2 mL	Ύδωρ για ενέσιμα ή 1% διάλυμα λιδοκαΐνης
OXIMEZIN 1 g	4 mL	

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Όταν διαλύεται σε ύδωρ για ενέσιμα και 1% λιδοκαΐνη, σχηματίζεται ένα διαυγές υποκίτρινο έως κίτρινο διάλυμα διάλυμα.

Ενδοφλέβια έγχυση

1 g κεφοταξίμης θα πρέπει να διαλύεται σε 40 – 50 mL ύδατος για ενέσιμα ή στα διαλύματα έγχυσης που αναφέρονται παρακάτω.

2 g κεφοταξίμης θα πρέπει να διαλύονται σε 100 mL ύδατος για ενέσιμα ή στα διαλύματα έγχυσης που αναφέρονται παρακάτω.

Συμβατότητα με διαλύματα έγχυσης

Ενώ προτιμάται, τόσο για ενδοφλέβια όσο και για ενδομυϊκή ένεση, τα παρασκευασθέντα διαλύματα να χρησιμοποιούνται αμέσως, το OXIMEZIN είναι συμβατό με αρκετά διαλύματα για ενδοφλέβια έγχυση που χρησιμοποιούνται συχνά και είναι αποθηκευμένα σε σάκκους πολυπροπυλενίου και θα διατηρήσει ικανοποιητική δραστηριότητα έως και 24 ώρες σε ψυγείο (2 – 8 °C) στα ακόλουθα:

- Ύδωρ για ενέσιμα
- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου
- Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5 %
- Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης και χλωριούχου νατρίου
- Ενέσιμο διάλυμα γαλακτικού νατρίου (ενέσιμο Ringer-lactate)

Το OXIMEZIN είναι επίσης συμβατό με διάλυμα έγχυσης μετρονιδαζόλης (500 mg / 100 mL) και τα δύο διατηρούν τη δραστηριότητα τους όταν ψύχονται (2 – 8 °C) μέχρι και 24 ώρες.

Το προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για στερεά σωματίδια. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων ή ιζημάτων.

Για μία μόνο χρήση.

Ασυμβατότητες

Οι αμινογλυκοσίδες είναι μη συμβατές με τις κεφαλοσπορίνες σε παρεντερικά μίγματα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
21ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,
14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα,
T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Noridem Enterprises Limited
Ευαγόρου & Μακαρίου,

Κτίριο Μίτση 3, Γραφείο 115,
1065 Λευκωσία, Κύπρος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ.Αδ.Κυκλ. Ελλάδα:

Αρ.Αδ.Κυκλ. Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/2020