

17.10.02
je

MFI-EE/BG-2002123

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MEFOXIN®

(Мефоксин)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	11-6699
разрешение за употреба №	11-6450 / 20.01.03
600/03.12.2002 <i>Меркел</i>	

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон MEFOXIN 1g съдържа 1g sefoxitin под формата на натриева сол.

Всеки флакон MEFOXIN 2g съдържа 2g sefoxitin под формата на натриева сол.

За помощните вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

ЛЕЧЕНИЕ

MEFOXIN е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми:

- перитонит и други интраабдоминални и интрапелвични инфекции
- гинекологични инфекции
- септицемия
- ендокардит
- инфекции на пикочните пътища, включително неусложнена гонорея
- респираторни инфекции
- костни и ставни инфекции
- инфекции на кожата и меките тъкани

© Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



ПРОФИЛАКТИКА

- MEFOXIN е показан за предотвратяването на някои постоперативни инфекции при пациенти, подложени на хирургически интервенции или процедури, които се класифицират като контаминиращи, или където появата на постоперативни инфекции може да има особено тежки последици.

4.2. Дозировка и начин на употреба

MEFOXIN може да се прилага интравенозно и интрамускулно (виж препоръките за всеки отделен начин на приложение по-долу).

Дозата и начинът на приложение се определят от тежестта на инфекцията, чувствителността на причинителя и състоянието на пациента.

Терапията може да започне, докато се изчакват резултатите от теста за чувствителност.

ЛЕЧЕБНА ДОЗИРОВКА

ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Обикновено дозировката при възрастни е 1 до 2 g MEFOXIN на всеки 8 часа (виж таблицата).

ОБИЧАЙНА ДОЗИРОВКА ЗА ВЪЗРАСТНИ			
ТИП НА ИНФЕКЦИЯТА	ДОЗА	ЧЕСТОТА	ОБЩА ДНЕВНА ДОЗА
Неусложнена	1g	Всеки 8 часа	3g
		(понякога всеки 6 часа)	(4g)
Средно тежка или тежка	2g	Всеки 8 часа	6g
		(понякога всеки 6 часа)	(8g)
Инфекции, обикновено изискващи антибиотици	3g	Всеки 6 часа	12g
в по-високи дози	(2g)	(Всеки 4 часа)	

При възрастни с бъбречна недостатъчност, може да се даде една начална доза от 1-2 g, след което могат да се използват препоръките за поддържаща дозировка.

При пациенти на хемодиализа натоварващата доза от 1-2 g трябва да се дава след всяка хемодиализа, а поддържащата доза трябва да се определя както е показано в следващата таблица:



ПОДДЪРЖАЩА ДОЗА ПРИ ВЪЗРАСТНИ С НАМАЛЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

Бъбречна функция	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза	Честота
Леко увреждане	50-30	1-2 g	Всеки 8-12 часа
Умерено увреждане	29-10	1-2 g	Всеки 12-24 часа
Тежко увреждане	9-5	0,5-1 g	Всеки 12-24 часа
Практически липсва функция	<5	0,5-1 g	Всеки 24-48 часа

КРЕАТИНИНОВ КЛИРЪНС

Когато само серумното ниво на креатинина е известно, следната формула (базирана на възраст, пол и телесно тегло на пациента) може да се използва за превръщане на тази стойност в креатининов клиранс.

МЪЖЕ: $\frac{\text{тел.тегло(kg)} \times (140-\text{възпаст})}{72} \times \text{серумен креатинин (mg/100mL)}$

ЖЕНИ: $0.85 \times \text{горната стойност}$

НЕУСЛОЖНЕНИ ИНФЕКЦИИ НА ПИКОЧНИТЕ ПЪТИЩА

При неусложнени инфекции на пикочните пътища, причинени от чувствителни микроорганизми, MEFOXIN в доза 1 g мускулно два пъти дневно е показал добра ефективност.

НЕУСЛОЖНЕНА ГОНОРЕЯ

При лечението с еднократна доза MEFOXIN при неусложнена гонорея, включително и гонорея, причинена от пеницилиназо-продуциращи щамове, препоръчаната доза е 2g MEFOXIN интрамускулно, заедно с 1 g probenecid през устата (по същото време или до един час по-рано).

НОВОРОДЕНИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО НЕДОНОСЕНИ), КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА****СХЕМА ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ ДЕЦА**

Възрастова група	Доза	Честота
<u>НЕДОНОСЕНИ*</u> с телесно тегло над 1500 g	20-40 mg/kg	Всеки 12 часа
<u>НОВОРОДЕНИ*</u> 0-1 седмица	20-40 mg/kg	Всеки 12 часа

*Клиничните данни са недостатъчни, за да се препоръча интрамускулната употреба при деца под 3 месечна възраст.

** Виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба и употреба при новородени



1-4 седмици	20-40 mg/kg	Всеки 8 часа
<u>КЪРМАЧЕТА*</u>	20-40 mg/kg	Всеки 6 часа или всеки 8 часа
<u>ДЕЦА</u>	20-40 mg/kg	Всеки 6 часа или всеки 8 часа

При тежки инфекции общата дневна доза може да се повиши до 200 mg/kg, но не трябва да превишава 12 g дневно.

MEFOXIN не се препоръчва за терапия на менингит. Ако се подозира менингит, трябва да се използва подходящ антибиотик.

При деца с бъбречна недостатъчност, честотата на дозировката трябва да се намали, както е посочено за възрастните.

ПРОФИЛАКТИЧНА ДОЗИРОВКА

За профилактика в хирургията се препоръчват следните дози:

ОБЩА ХИРУРГИЯ

ВЪЗРАСТНИ

Препоръчва се въвеждане на 2 g интрамускулно или интравенозно 1/2 до 1 час преди началото на операцията, след което по 2 g на всеки 6 часа. Обикновено профилактичната терапия не продължава по-дълго от 24 часа.

НОВОРОДЕНИ, КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА**

В случаите с новородени и деца, препоръчаната дозировка е 30-40 mg/kg през интервали, дадени по-горе. При новородените обаче, 30-40 mg/kg могат да се назначат 1/2 до 1 час преди началото на операцията, а втората и третата доза могат да се приложат на всеки 8-12 часа.

Клиничните данни са недостатъчни за да се препоръчва използването на интрамускулната форма при деца под 3 месечна възраст.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

При пациентките подложени на Цезарево сечение единична доза от 2 g трябва да се въведе веднага след клампиране на пъпната връв.

Допълнителна информация за дозировка при профилактика на цезарово сечение

Първата доза от 2g се прилага интравенозно, непосредствено след клампиране на пъпната връв. Втората и третата доза от 2g се прилагат интравенозно на 4 и 8 час след първата доза. Следващите дози могат да бъдат прилагани на всеки 6 часа. Обикновено, профилактичното лечение не превишава 24 часа.

За профилактика при гинекологични оперативни интервенции единична доза от 2 g интрамускулно или интравенозно половин до един час преди операцията се оказва ефективна.

** Виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба, употреба при новородени



При продължителни или тежко контаминиращи процедури, допълнителни дози от по 2 g могат да се дадат на 6 часов интервал. Обикновено профилактичната терапия не продължава повече от 24 часа.

НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПРИ НОВОРОДЕНИ

Разтвори, съдържащи консерванти, не трябва да се използват при новородени за инжектиране или за промивка на катетри. (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба)

ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА MEFOXIN

При директно интравенозно приложение MEFOXIN може да се инжектира бавно интравенозно за период около 3 до 5 мин, или може да се приложи през системата, ако пациентът получава парентерално инфузионни разтвори.

Когато се налага преливане на големи обеми, може да се наложи интермитентна инфузия на MEFOXIN. Обаче, по време на инфузията на разтвора, съдържащ MEFOXIN, е препоръчително временно да се преустанови вливането на други разтвори от същата страна (чрез използването на подходяща мрежа за интравенозно вливане).

Разтворът на MEFOXIN може да бъде прилаган и чрез продължителна интравенозна инфузия (виж по-долу за съвместимост и стабилност).

MEFOXIN САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНА УПОТРЕБА

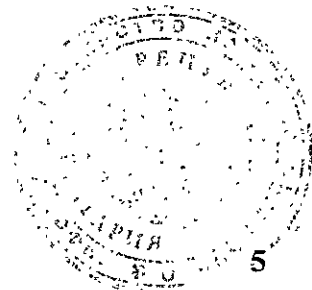
MEFOXIN се поставя чрез дълбоко инжектиране в голяма мускулна маса. Да се избягва инжектирането в кръвоносен съд.

(За приготвяне на разтворите за i.m. и i.v. приложение виж 6.6. Препоръки при употреба)

СЪВМЕСТИМОСТ И СТАБИЛНОСТ

Съвместимостта и стабилността на cefoxitin sodium в разтвор със следната серия от интравенозни инфузионни разтвори са установени и подредени по честотата на тяхната употреба.

- 0.9% разтвор на натриев хлорид в ампули
- 5% или 10% Глюкоза в ампули
- 5% Глюкоза и 0.9% разтвор на натриев хлорид в ампули
- 5% Глюкоза и 0.02% р-р на натриев бикарбонат в ампули
- 5% Глюкоза с 0.2% или 0.45% разтвор на натриев хлорид в ампули
- 5% натриев бикарбонат в ампули
- M/6 разтвор на натриев лактат
- Инсулин във физиологичен разтвор
- Инсулин в 10% инвертна захар
- Хепарин, 100 единици/ml и 0.1 единици/ml



Манитол 2.5% и 5%

Манитол 10%

Установено е, че химически и визуално MEFOXIN е съвместим с аминогликозиди като amikacin, gentamycin, kanamycin и tobramycin, когато се смесва в 200 ml 0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% воден разтвор на глюкоза.

4.3 Противопоказания

MEFOXIN е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към cefoxitin. При отсъствие на клиничен опит, MEFOXIN не трябва да се назначава на пациенти, които са показали свръхчувствителност към цефалоспорици.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Има някои клинични и лабораторни данни за частична кръстосана алергия между цефамицините и другите бета- лактамни антибиотици, пеницилици и цефалоспорици. Тежки реакции (включително анафилаксия) се съобщават при повечето бета- лактамни антибиотици.

Преди терапия с MEFOXIN внимателно се осведомете за предишни реакции на свръхчувствителност към бета- лактамни антибиотици. MEFOXIN трябва да се дава внимателно на пациенти, алергични към penicillin.

Всички пациенти, които са показали някаква форма на алергия, особено към лекарства, трябва да получават антибиотици внимателно. Ако се появи алергична реакция към MEFOXIN, препаратът трябва да бъде спрян.

При използване на разтвори, съдържащи lidocaine, за приготвяне на MEFOXIN за интрамускулно приложение, следва да се има предвид, че някои пациенти могат да бъдат свръхчувствителни към lidocaine (виж 6.6 Препоръки при употреба).

Псевдомембранозният колит се съобщава при почти всички антибиотици. Този колит може да варира от лек до животозастрашаващ по тежест. Антибиотиците трябва да се предписват с внимание при индивиди с анамнеза за гастроинтестинално заболяване, особено колит. Важно е да се има предвид псевдомембранозният колит при пациенти, които развиват диария във връзка с употреба на антибиотик. Въпреки че клиничните проучвания показват, че токсините, продуцирани от Clostridium difficile са основна причина за колита, свързан с употребата на антибиотици, трябва да се имат предвид и други причини.

Както при другите антибиотици, продължителната употреба на MEFOXIN може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. От голяма важност е неколкостепенната оценка на състоянието на пациента. Ако настъпи суперинфекция по време на терапията, трябва да се вземат подходящи мерки.

Дневната доза трябва да се намали, когато MEFOXIN се предписва на пациенти с трайно намалена диуреза при бъбречна недостатъчност (виж 4.2).



Дозировка и начин на употреба), защото може да се появи и да се задържи висока серумна концентрация на антибиотика при обикновените дози.

Повишена нефротоксичност е докладвана при едновременната употреба на сефалоспорици и аминокликозидни антибиотици.

Приложение при новородени

Разтвори, съдържащи консерванти, не трябва да се използват при новородени за инжектиране или за промивка на катетри.

Бензилов алкохол като консервант в бактериостатичната вода за инжекции и бактериостатичния натриев хлорид за инжектиране се свързват с поява на токсичност при новородени. Данните относно токсичността на други консерванти при тази възрастова група са недостатъчни.

Поради това всеки разтворител, използван с MEFOXIN за лечение на новородени, не трябва да съдържа консерванти.

ПОВЛИЯВАНЕ НА ЛАБОРАТОРНИТЕ ТЕСТОВЕ

Лъжливо позитивна реакция за глюкоза в урината може да се появи при използване на редуционни тестове, но не и при употребата на специфични глюкозо-оксидазни методи.

Използвайки техниката на Jaffe, може да се установи лъжливо високо ниво на креатинина в серума, ако серумната концентрация на MEFOXIN надхвърли 100 mcg/ml. Серумните проби на пациенти, лекувани с MEFOXIN, не трябва да се изследват за креатинин, ако са взети в първите два часа след приложение на препарата.

Високата концентрация на sefoxitin в урината може да повлияе определянето на 17-хидрокси-кортикостероидите чрез реакцията на Porter-Silber и предизвиква лъжливо умерено увеличение на техните нива.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Клиничният опит показва, че MEFOXIN може да бъде назначаван на пациенти, които получават също така carbenicillin, kanamycin, gentamycin, amikacin или tobramycin (виж 4.2 Дозировка и начин на приложение, съвместимост и стабилност).

4.6. Бременност и кърмене

УПОТРЕБА ПРИ БРЕМЕННИ

Няма контролирани проучвания при бременни жени.

Употребата на препарата по време на бременност изисква очакваните положителни ефекти да бъдат съпоставени с евентуалните рискове.



УПОТРЕБА ПРИ КЪРМАЧКИ

MEFOXIN се екскретира в човешкото мляко. Ако употребата е показана, се изисква по-строг контрол и внимание.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съществуват и някои нежелани реакции, свързани с използването на този продукт, които могат да окажат влияние на способността за шофиране или работа с машини (Вж.4.8 Нежелани лекарствени реакции).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

MEFOXIN обикновено е добре поносим. Нежеланите реакции рядко налагат спиране на терапията и обикновено са леки и преходни. Най-чести са локалните реакции след венозно или мускулно приложение.

Локални реакции:

Тромбофлебит може да се получи при венозно приложение.

Болка, втвърдявания и болезненост се съобщават след мускулно приложение.

Алергични реакции:

Възможни са обрив (включително ексфолиативен дерматит и токсична епидермална некролиза), уртикария, пруритус, треска и са докладвани други алергични реакции, включващи анафилаксия, интерстициален нефрит и ангиоедем.

Сърдечносъдови прояви:

Хипотония.

Гастроинтестинални прояви:

Диария, включително псевдомембранозен колит могат да се проявят по време или след антибиотично лечение. Гадене и повръщане се съобщават рядко.

Хематологични прояви:

Може да се развият еозинофилия, левкопения, включително гранулоцитопения, неутропения, анемия (включително хемолитична анемия), тромбоцитопения и потискане на костния мозък. Някои пациенти, особено тези с азотемия, могат да развият положителен директен тест на Coombs по време на лечението с MEFOXIN.

Мускуло- скелетни прояви:

Влошаване на myasthenia gravis (единичен случай).

Промени в Чернодробната функция:

Съобщава се за преходно повишение на серумните нива на SGOT, SGPT, LDH, алкална фосфатаза и поява на иктер.

Промени в бъбречната функция:

Налюдавано е покачване на нивото на серумния креатинин и/или кръвната урея. Както при цефалоспорините, се съобщава рядко за остра бъбречна недостатъчност. Ролята на MEFOXIN за възможни промени на бъбречните функционални тестове е трудно да се определи, тъй като факторите, предразполагащи към преренална азотемия или влошаване на бъбречната функция обикновено са били вече на лице.

4.9. Предозиране

Няма специфична информация относно лечението при предозиране на MEFOXIN.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

MEFOXIN (cefoxitin sodium, MSD) е бета-лактамен антибиотик, получен чрез химична модификация на цефамицин С (естествена антибиотична субстанция, произвеждана от *Streptomyces lactamdurans*, неизвестен до сега пръчковиден бактерия). MEFOXIN е бактерициден, широкоспектърен, полусинтетичен антибиотик за парентерално приложение.

Този клас бета-лактамени антибиотици, цефамицини, се характеризира с наличие на 7-алфа-метокси-бета-лактам. Резистентността към бактериалните бета-лактамази (пеницилази и цефалоспоринази) се дължи на метокси-групата. Страничните вериги, прикрепени чрез химична модификация към основното ядро на цефамицина, определят някои от специфичните му антибактериални действия, както и други негови свойства.

MEFOXIN е широкоспектърен бактерициден антибиотик, подходящ за лечението на инфекции, причинени от чувствителните щамове на Грам-положителните и Грам-отрицателните патогенни аеробни и анаеробни микроорганизми (виж МИКРОБИОЛОГИЯ). MEFOXIN е клинически ефективен не само при инфекции, причинени от чувствителни на MEFOXIN микроорганизми, но също и при инфекции, причинени от микроорганизми, резистентни към един или повече от следните антибактериални препарати: penicillin, ampicillin, carbenicillin, тетрациклини, erythromycin, chloramphenicol, цефалоспорини, kanamycin, gentamycin, tobramycin и sulfamethoxazole-trimethoprim.

Редица Грам-отрицателни патогенни микроорганизми са резистентни към пеницилини и цефалоспорини, поради действието на бета-лактамазите, произвеждани от тях. MEFOXIN е забележително стабилен към тези бактериални бета-лактамази, пеницилази и цефалоспоринази. Поради това клиничната ефективност на MEFOXIN обхваща много инфекции, причинени от патогенни микроорганизми, от които с най-голямо клинично значение са следните: *E. coli*; *Klebsiella*; *Proteus mirabilis*; *Proteus*, индол-положителни (които включват организмите, наречани сега *Morganella morganii* и *Proteus vulgaris*); *Serratia marcescens*; *Providencia* (включително *Providencia rettgeri*); и анаеробния *Bacteroides fragilis*.

MEFOXIN е подходящ за лечение на смесени инфекции, причинени от чувствителни щамове аеробни и анаеробни бактерии. Повечето от тези инфекции са свързани със замърсяване с фекална флора, а също така с флора, произхождаща от вагината, кожата и устната кухина.



При тези смесени инфекции *Bacteroides fragilis* е най-често срещаният анаеробен патоген и е обикновено резистентен към аминогликозиди, цефалоспорини и фактически към всички пеницилини. *Bacteroides fragilis* обаче обикновено е чувствителен към MEFOXIN.

MEFOXIN е подходящ за допълнителна терапия при хирургическо лечение на инфекции, включително абсцеси, инфекции в резултат на перфорации на кухи органи, кожни инфекции и инфекции на серозните повърхности, независимо дали са причинени от аероби, анаероби или са смесени.

Клиничният опит показва, че MEFOXIN може да бъде назначаван на пациенти, които получават също така carbenicillin, kanamycin, gentamycin, amikacin или tobramycin (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и 4.2 Метод и начин на приложение).

МИКРОБИОЛОГИЯ

MEFOXIN има широк спектър на антибактериална активност срещу Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии, както аеробни, така и анаеробни. MEFOXIN подтиска синтеза на бактериалната стена и има бактерициден ефект. Оригиналната молекулна структура на MEFOXIN му осигурява особено висока степен на резистентност към бета-лактамазите, което представлява основният механизъм на бактериалната резистентност към пеницилините и цефалоспорините. Голям процент от Грам-отрицателните щамове, които продуцират бета-лактамази и са резистентни към цефалоспорини и пеницилини, са чувствителни към MEFOXIN. Освен това, голям процент от пеницилазо-продуциращите пеницилин-резистентни Грам-положителни и Грам-отрицателни коки са чувствителни на MEFOXIN.

С оглед на клиничната сигурност и предсказуемост на резултата от действието на MEFOXIN, анализът на целия клиничен опит с този антибиотик показва много добра корелация между резултатите от тестовете за чувствителност на MEFOXIN и бактериалната му ефективност и клиничната активност при хора.

MEFOXIN е активен срещу следните микроорганизми *in vitro*:

АЕРОБНИ БАКТЕРИИ

Грам-положителни коки, включващи:

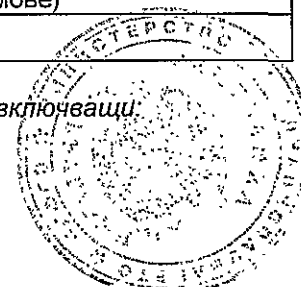
Стафилококи— <u>включително коагулазопозитивни, коагулазонегативни и пеницилазопродуциращи щамове</u>	
Бета-хемолитични стрептококи Група А	
Бета-хемолитични стрептококи Група В	(<i>Streptococcus agalactiae</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(<i>Diplococcus pneumoniae</i>)

Други стрептококи (освен стрептококи Група D, включително ентерококи, повечето щамове от които са резистентни, напр. *Streptococcus faecalis*).

Грам-отрицателни коки, включващи:

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (включително пеницилиназо-продуциращи щамове)
<i>Neisseria meningitidis</i>

Грам-отрицателни бацили (факултативни анаероби), включващи



Escherichia coli	
Haemophilus influenzae	Providencia spp.
Klebsiella spp.	Providencia rettgeri (бившият Proteus rettgeri)
Klebsiella pneumoniae	Salmonella spp.
Proteus (индол-позитивен)	Serratia marcescens
- Morganella morganii (старо наименование Proteus morganii)	Shigella spp.
- Proteus vulgaris	
Proteus mirabilis	

АНАЕРОБНИ БАКТЕРИИ

Грам- положителни коки, включващи:

Peptococcus spp.	Microaerophilic streptococcus
Peptostreptococcus spp.	

Грам- положителни бацили, включващи:

Clostridium spp.	Eubacterium spp.
Clostridium perfringens	Propionibacterium acnes

Грам- отрицателни коки, включващи:

Veillonella spp.	
------------------	--

Грам- отрицателни бацили, включващи:

Bacteroides spp.	Bacteroides fragilis
(включително двата	Bacteroides melaninogenicus
Пеницилин-чувствителни	Fusobacterium spp.
и пеницилин-резистентни щамове)	

MEFOXIN е активен срещу някои щамове от следните бактерии:

Acinetobacter calcoaceticus (старо наименование Acinetobacter calcoaceticus var. anitratum, старо наименование Herellea vaginicola)

Acinetobacter calcoaceticus var. lwoffii (по старому Mima polymorpha)

Alcaligenes faecalis

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Flavobacterium spp.



MEFOXIN не е ефективен срещу *Pseudomonas* spp., повечето щамове на ентерококи, много щамове на *Enterobacter cloacae*, метацилин-резистентните стафилококи и *Listeria monocytogenes*.

ТЕСТ ЗА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

АЕРОБИ

Техниката на Kirby-Bauer¹ или WHO² за определяне чувствителността чрез антибиотичен диск, препоръчва* използването на диск с размер от 6 mm в диаметър с 30 mcg MEFOXIN.

Зона с размер от 18 mm в диаметър или повече показва чувствителност.

Зона с размер от 15 до 17 mm в диаметър показва умерена чувствителност.

Зона с размер до 14 mm показва резистентност (нечувствителност).

Цефокситиновият диск се използва за определяне чувствителността към MEFOXIN. При инвитро тестове cefoxitin проявява активност срещу някои щамове *Enterobacteriaceae*, показали резистентност при тестване с диск на цефалоспориновата група. Ето защо цефокситиновият диск не може да се използва за определяне чувствителността към Цефалоспорици, както и цефалоспориновия диск не може да се ползува за определяне чувствителността към cefoxitin.

АНАЕРОБИ

За определяне на чувствителността към облигатни анаероби, по-приемливо е да се използват методи с агарови р-ри и епруветки.

Микроорганизмите се приемат за чувствителни към MEFOXIN, когато минималната инхибираща концентрация (МИК) е 16 mcg/ml или по-малко.

Резистентни са онези микроорганизми, при които МИК е по-голяма от 32 mcg/ml.

Граници за чувствителност

При тестване за чувствителност, за отиференциране на чувствителните (susceptible - S) от резистентните (resistant - R) патогенни организми, обичайните гранични стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК) са:

S < 8 mcg/mL R > 32 mcg/mL, с изключение на:

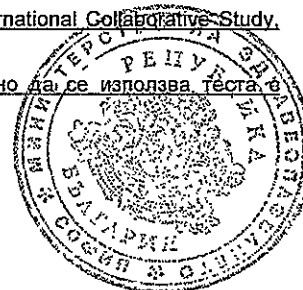
Neisseria gonorrhoeae: S ≤ 2 mcg/mL, R ≥ 8 mcg/mL

Anaerobes: S ≤ 16 mcg/mL, R ≥ 64 mcg/mL

¹ Bauer, A. W., Kirby, W. M. M., Sherris, J. C., and Turck, M.: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 45:493-496, 1966.

² Ericsson, H. M. and Sherris, J. C.: Antibiotic sensitivity testing. Report of an International Collaborative Study. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, Section B, Suppl. 217 pp. 1-90, 1971

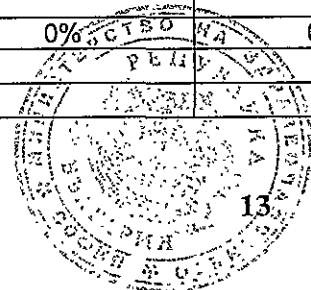
* за определяне на МИК за щамове на *Serratia marcescens* е препоръчително да се използва теста с разреждане на бульон (broth dilution test)



Чувствителност

Разпространението на резистентността може да варира географски и с времето за определени видове. Желателно е да се използва локална информация за чувствителността, особено при лечение на тежки инфекции. Информацията по-долу дава само приблизителни напътствия за вероятността даден организъм да е чувствителен към MEFOXIN ли не.

Организъм	Разпространение на резистентността (Интервал) (Европейски съюз и Австралия)	Разпространение на резистентността (Интервал) (Европейски съюз)
ЧУВСТВИТЕЛНИ:		
Грам – позитивни аероби		
<i>Staphylococcus aureus</i> (включително пеницилаза продуциращи щамове)	0 to 13%	0 to 13%
<i>Staphylococcus</i> , коагулаза негативни	0 to 29%	0 to 29%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0 to 20%	0 to 20%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0%	0%
Group A β-хемолитични streptococci (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	0%	0%
Group B β-хемолитични streptococci (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	0 to 8%	0 to 8%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>Diplococcus pneumoniae</i>)	0 to 25%	0 to 25%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	0 to 100%	0 to 100%
<i>Streptococcus</i> spp.	0%	0%
Грам – негативни аероби::		
<i>Escherichia coli</i>	0 to 27%	0 to 27%
<i>Haemophilus influenzae</i> *		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 to 20%	0 to 20%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 to 22%	0 to 20%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (включително пеницилаза продуциращи щамове)	0%	0%
<i>Neisseria meningitidis</i>		
<i>Proteus</i> (индол позитивни)		
<i>Morganella morganii</i> (преди <i>Proteus morganii</i>)	0 to 25%	0 to 25%
<i>Proteus vulgaris</i>	0 to 17%	0 to 17%
<i>Proteus mirabilis</i>	0 to 31%	0 to 31%
<i>Providencia</i> spp.	0%	0%
<i>Providencia rettgeri</i> (преди <i>Proteus rettgeri</i>)	0 to 33%	0 to 33%
<i>Providencia stuartii</i>	0 to 29%	0 to 29%
<i>Salmonella</i> spp.	0 to 17%	0 to 17%
<i>Serratia marcescens</i>	0 to 67%	0 to 67%
<i>Shigella</i> spp.	0 to 17%	0 to 17%
Анаероби		
<i>Bacteroides fragilis</i>	0 to 20%	0 to 20%
<i>Bacteroides</i> spp.	13%	13%
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0 to 80%	0 to 80%
<i>Clostridium</i> spp.	0 to 20%	0 to 20%
<i>Clostridium perfringens</i>		
<i>Eubacterium</i> spp.		
<i>Fusobacterium</i> spp.		
Микроаерофилни стрептококи		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0%	0%
<i>Peptococcus</i> spp.		
<i>Prevotella melaninogenica</i> (преди <i>Bacteroides melaninogenicus</i>)		



<i>Propionibacterium acnes</i>		
<i>Veillonella spp.</i>		
МЕЖДИННИ:		
Грам негативни аероби		
<i>Acinetobacter baumannii</i> (преди <i>A. calcoaceticus</i> var. <i>anitratum</i> ; преди <i>Herellea vaginicola</i>)	13 to 100%	13 to 100%
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>lwoffi</i> (преди <i>Mima polymorpha</i>)		
<i>Alcaligenes faecalis</i>		
<i>Citrobacter koseri</i> (преди <i>Citrobacter diversus</i>)	0%	0%
<i>Citrobacter freundii</i>	20 to 100%	20 to 100%
<i>Enterobacter spp.</i>		
<i>Flavobacterium spp.</i>		
РЕЗИСТЕНТНИ:		
Грам – позитивни аероби:		
Enterococci		
<i>Enterococcus faecalis</i>		
Methicillin-резистентни staphylococci		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
Грам – негативни аероби:		
<i>Enterobacter cloacae</i>		
<i>Enterobacter aerogenes</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		

*границата на МИК не е дефинирана.

5.2. Фармакокинетични свойства

MEFOXIN, приложен парентерално достига висока серумна и уринна концентрация. Той се екскретира от бъбреците в непроменен вид и има време на полу-елиминиране от един час. MEFOXIN прониква бързо в телесните течности- плевра, жлъчка, асцитна течност. Probenecid забавя тубуларната екскреция и увеличава и удължава кръвните нива на MEFOXIN.

ИНТРАВЕНОЗНО

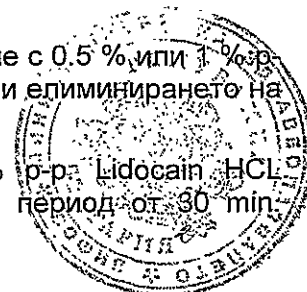
Пиковата серумна концентрация на MEFOXIN след интравенозна инфузия на 1g за 3 min е 125 mcg/ml. След 30 min инфузия е 72 mcg/ml, а след 120 min инфузия - 25 mcg/ml. Интравенозната инфузия на 2g за период от 3 min показва пикова серумна концентрация от 221 mcg/ml.

В едно от проучванията, използващо 0.5g, 1g, или 2g интравенозни дози MEFOXIN, средно, пълното уринно възстановяване варира от 77 % до 99 % от цефокситиновата доза.

ИНТРАМУСКУЛНО

Когато MEFOXIN е разтворен за интрамускулно инжектиране с 0.5 % или 1 % р-р Lidocain HCL, лидокаина няма ефект върху абсорбцията и елиминирането на MEFOXIN.

Интрамускулното приложение на 1g MEFOXIN в 0.5 % р-р Lidocain HCL предизвиква 30 mcg/ml пикова серумна концентрация за период от 30 min.



Когато MEFOXIN е разтворен за интрамускулно инжектиране с 0.5 % или 1 % р-р. Lidocain HCL, лидокаина няма ефект върху абсорбцията и елиминирането на MEFOXIN.

Интрамускулното приложение на 1g MEFOXIN в 0.5 % р-р. Lidocain HCL предизвиква 30 mcg/ml пикова серумна концентрация за период от 30 min. Приблизително 85 % от i.m. доза се екскретира от бъбреците през първите 6 часа ; това резултира във висока уринна концентрация,(т.е. > 3,000 mcg/ml между 1 и 2 час след доза от 1g.)

5.3 Предклинични данни за безопасност

ТОКСИКОЛОГИЯ

Острата интравенозна LD50 за възрастна женска мишка и заек е около 8.0 g/kg и съответно по-голяма от 1.0 g/kg. Острата интраперитонеална LD50 при възрастен плъх е повече от 10.0 g/kg.

КАРЦИНОГЕНЕЗА, МУТАГЕННОСТ, УВРЕЖДАНЕ НА ФЕРТИЛИТЕТА

Не са извършени дълготрайни проучвания върху животни с CEFOXITIN, за определяне на мутагенния и карциногенния му потенциал. Проучвания върху плъхове третирани с 400 mg/kg CEFOXITIN i.v.(приблизително три пъти по-голяма от максималната препоръчителна доза при човека) не показаха ефекти върху фертилитета.

При зайци, CEFOXITIN беше свързан с голяма майчина смъртност и случаи на аборти. Това не беше прието като тератогенен ефект, а като необичайна чувствителност към антибиотик-предизвиканите промени в чревната микрофлора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Няма

6.2. Физикохимични несъвместимости

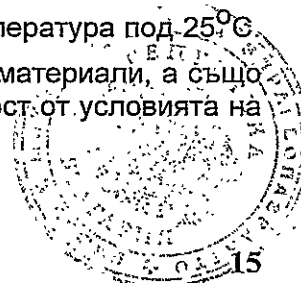
Не са известни

6.3. Срок на годност

24 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

MEFOXIN в сухо състояние трябва да се съхранява при температура под 25°C. Да се избягва излагането на температура над 50°C. Сухите материали, а също така и разтворите имат склонност да потъмняват в зависимост от условията на съхранение; това обаче не намалява силата на препарата.



MEFOXIN, подготвен със стерилна дестилирана вода за инжектиране, съдържаща като консервант* парабен или бензилов алкохол, 0.9% стерилен разтвор на натриев хлорид в ампули, 5% глюкоза в ампули или 0.5% и 1.0% lidocaine HCL (консервиран с парабен), запазва задоволително свойствата си за 24 часа при стайна температура, за една седмица в хладилник (под 5°C) и най- малко за 30 седмици в замразено състояние. След това възстановява потенциала си веднага след размразяването си и го поддържа най- малко за 24 часа при стайна температура.

След разтварянето в стерилна вода за инжекции и последващо поставяне в наличната пластмасова спринцовка за еднократна употреба, MEFOXIN остава стабилен за 24 часа при стайна температура и 48 часа в хладилник.

След изтичането на тези срокове, всички неизползвани количества или замразени материали се изхвърлят. Да не се замразява отново.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка: MEFOXIN се предлага в безцветни стъклени флакони със сива бутил-каучукова запушалка, алуминиева обкатка и защитна синя капачка от PP.

Вторична опаковка: Картонена кутия, съдържаща 1 флакон.

6.6 Препоръки при употреба

ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА MEFOXIN

Разтворете 1 g MEFOXIN с 2 ml вода за инжекции. Въпреки, че MEFOXIN е добре разтворим, при интравенозна употреба е за предпочитане да се добави 10 ml стерилна вода за инжекции към флаконите от 1 g и 2 g. Разклатете добре, за да се разтвори, след което прехвърлете цялото съдържание на флакона в спринцовката.

MEFOXIN САМО ЗА ИНТРАМУСКУЛНА УПОТРЕБА

Разтворете 1 g MEFOXIN в 2 ml вода за инжекции или в разтвор, съдържащ 0.5% или 1% lidocaine HCL (без adrenalin). MEFOXIN се поставя чрез дълбоко инжектиране в голяма мускулна маса. Да се избягва инжектирането в кръвоносен съд.

Забележка: Някои пациенти могат да бъдат свръхчувствителни към lidocaine.

* Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба, приложение при новородени



ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОР

Следващата таблица е съставена за удобство при разтварянето на MEFOXIN за интравенозно или интрамускулно приложение.

ГОТОВИ ФОРМИ	КОЛИЧЕСТВО РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ДОБАВЯНЕ (ml) ⁺⁺	ПРИБЛИЗИТЕЛНА СРЕДНА КОНЦЕНТРАЦИЯ (mg/ml)
	I.V. I.M.	7.4.
флакон 1g	2	400
флакон 1g	10	95
флакон 2g	10 или 20	180 или 95

⁺⁺ Разклатете, за да се разтвори добре и оставете да престои, докато се избистри.

По цвят рзтворите на MEFOXIN варират от бистри до светло-кехлибарени. Пресните р-ри обикновено са с рН между 4.2 и 7.0. Всеки грам натриев CEFOXITIN съдържа приблизително 2.3 mEq натрий.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme IDEA INC.
Schathausersstrsse 136
8152 Glattbrugg
Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ
309**9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ**

08.08.1994

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Месец май 2002

