

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cefotaxim MIP 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Cefotaxim MIP 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cefotaxim MIP 1 g p pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:
1 injektionsflaska innehåller cefotaximnatrium som motsvarar 1 g cefotaxim.
Varje injektionsflaska innehåller 2,1 mmol (eller 48 mg) natrium per dos om 1 g.

Cefotaxim MIP 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:
1 injektionsflaska innehåller cefotaximnatrium som motsvarar 2 g cefotaxim.
Varje injektionsflaska innehåller 4,2 mmol (eller 96 mg) natrium per dos om 2 g.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Vitt till lätt gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cefotaxim är avsett för behandling av följande allvarliga infektioner som orsakas av eller bedöms orsakas av bakterier känsliga för cefotaxim (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Bakteriell pneumoni
- Komlicerad urinvägsinfektion inklusive pyelonefrit
- Allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner
- Genitala infektioner orsakade av gonokocker
- Intraabdominella infektioner (som peritonit)
- Bakteriell meningit
- Endokardit
- Borrelia

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med eller tros hänga samman med infektioner som anges ovan.

Perioperativ profylax. Vid kirurgiska operationer med förhöjd infektionsrisk med anaeroba patogener, t.ex. kolorektal kirurgi, rekommenderas en kombination med ett lämpligt läkemedel som är verksamt mot anaerober.

Officiella behandlingsrekommendationer beträffande lämplig användning av antibiotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Cefotaxim kan administreras som intravenös bolusinjektion, intravenös infusion eller intramuskulär injektion efter rekonstituering av lösningen.

Dosering och administreringsätt ska avgöras av hur allvarlig infektionen är, den verkande organismens känslighet och patientens tillstånd. Behandling kan påbörjas innan resultaten från mikrobiologiska tester är kända.

Vuxna och ungdomar över 12 år

Vuxna och ungdomar får vanligtvis 2 till 6 g cefotaxim per dag. Den dagliga dosen ska delas upp i två enskilda doser var 12:e timme.

- Vanliga infektioner med förekomst av (eller misstanke om) känslig bakterie: 1 g var 12:e timme.
- Infektioner med förekomst av (eller misstanke om) flera känsliga eller måttligt känsliga bakterier: 1-2 g var 12:e timme.
- Allvarliga infektioner eller infektioner som inte kan lokaliseras: 2-3 g som en enskild dos var 6:e till 8:e timme (maximal daglig dos: 12 g).

En kombination av cefotaxim och andra antibiotika är indicerat vid allvarliga infektioner.

Fullgångna nyfödda (0-28 dagar), spädbarn och barn upp till 12 års ålder

Beroende på hur allvarlig infektionen är: 50-100-150 mg/kg/dag, var 12:e till 6:e timme.

I livshotande situationer kan den dagliga dosen höjas till 200 mg/kg/dag under noggrann observation av njurfunktionen, särskilt vid behandling under barnets första dagar (0-7), eftersom njurfunktionen inte helt är färdigutvecklad.

Prematura barn

Den rekommenderade doseringen är 50 mg/kg/dag, uppdelad i 2 till 4 doser (var 12:e till 6:e timme). Den maximala dosen får inte överskridas eftersom njurarna inte helt är färdigutvecklade.

Äldre personer

Dosjusteringar krävs ej vid normal njur- och leverfunktion.

Andra speciella rekommendationer

Gonorré

Vid gonorré ska en enskild injektion ges (intramuskulärt eller intravenöst) med 0,5-1 g cefotaxim. För komplicerade infektioner ska tillgängliga officiella riktlinjer beaktas. Syfilis ska uteslutas innan behandlingen påbörjas.

Bakteriell meningit

Vuxna: Daglig dos på 9-12 g cefotaxim, uppdelad i lika doser var 6:e till 8:e timme (3 g 3-4 gånger dagligen).

Barn: 150-200 mg/kg/dag uppdelad i lika doser var 6:e till 8:e timme.

Nyfödda: 0-7 dagar: 50 mg/kg var 12:e timme, 7-28 dagar: 50 mg/kg var 8:e timme.

Perioperativ profylax

1-2 g som enskild dos så nära operationens början som möjligt. Om operationen varar längre än 90 minuter ska ytterligare en dos av profylaktiskt antibiotikum ges.

Intraabdominella infektioner

Intraabdominella infektioner ska behandlas med cefotaxim i kombination med andra antibiotika som täcker för anaeroba bakterier.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Hos vuxna patienter med en kreatininclearance på ≤ 5 ml/min ska den initiala dosen vara lika med den rekommenderade vanliga dosen, men underhållsdosen ska minskas till hälften utan att doseringens frekvens ändras. Blodprov kan tas för att bestämma den nödvändiga dosen.

Dosering vid dialys eller peritonealdialys

Hos patienter som står under hemodialys eller peritonealdialys ska en intravenös injektion med 0,5-2 g ges i slutet av varje dialystillfälle och upprepas var 24:e timme. Detta är tillräckligt för en verksam behandling av de flesta infektioner.

Behandlingslängd

Behandlingslängd med cefotaxim beror på patientens kliniska tillstånd och varierar beroende på den bakteriologiska utvecklingen. Administrering av cefotaxim ska fortsätta tills symptomen har avtagit eller tills bevis finns på bakteriell eradikation. Det krävs en behandling på minst 10 dagar för infektioner orsakade av *Streptococcus pyogenes* (parenteral behandling kan bytas ut mot en fullgod oral behandling före slutet av 10-dagars perioden).

Administreringssätt

Intravenös infusion

För att undvika risk för infektion ska rekonstituering av lösningen för infusionen genomföras i kliniskt aseptisk miljö. Senarelägg inte infusionen efter rekonstituering av lösningen.

För *kort intravenös infusion*: Efter rekonstituering ska lösningen administreras under 20 minuter.

För *långvarig intravenös infusion*: Efter rekonstituering ska lösningen administreras under 50-60 minuter.

Intravenös injektion

Vid intermittenta intravenösa injektioner måste lösningen injiceras under en period på 3 till 5 minuter. Efter marknadsintroduktionen har potentiellt livshotande arytmirapporterats hos mycket få patienter som fick snabb intravenös administrering av cefotaxim genom en central venkateter.

Intramuskulär injektion

Intramuskulär administrering begränsas till exceptionella kliniska situationer (t.ex. gonorrhé). Den är inte indicerad vid allvarliga infektioner och den ska föregås av en risk/nytta-bedömning. Det rekommenderas att inte mer än 4 ml injiceras unilateralt. Om den dagliga dosen överstiger 2 g cefotaxim eller om cefotaxim injiceras mer frekvent än två gånger om dagen, rekommenderas intravenös administrering. Intramuskulär injektion rekommenderas inte vid allvarliga infektioner. Lösningen ska administreras genom djup intramuskulär injektion. Lösningar med lidokain får inte ges intravenöst. Cefotaxim som är rekonstituerad med lidokain ska inte ges till barn under deras första levnadsår. Produktinformationen för det valda lidokaininnehållande läkemedlet måste beaktas.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Cefotaxim och aminoglykosider ska inte blandas i samma spruta eller perfusionsvätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra cefalosporiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare, omedelbar och/eller allvarlig, hyperkänslig reaktion mot penicillin eller annat betalaktam-antibiotikum.

4.4 Varningar och försiktighet

Som med andra antibiotika kan användning av cefotaxim, särskilt under längre tid, leda till alltför hastig tillväxt av icke-känsliga organismer. Upprepad utvärdering av patientens tillstånd är väsentlig. Om det uppstår superinfektioner vid behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

• Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga, inbegripet dödliga, hyperkänsliga reaktioner har rapporterats hos patienter som får cefotaxim (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Om en hyperkänslig reaktion uppstår måste behandlingen stoppas.

Eftersom korsallergier förekommer mellan penicillin och cefalosporiner ska de senare användas med försiktighet på penicillinkänsliga patienter (för kontraindikationer se avsnitt 4.3).

• Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudbiverkningar inklusive akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och

systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med behandling med cefotaxim.

Vid förskrivningen ska patienterna informeras om tecken och symtom för hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska cefotaxim omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat AGEP, SJS, TEN eller DRESS vid användning av cefotaxim, får behandling med cefotaxim inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

Hos barn kan hudutslag felaktigt uppfattas som uttryck för den underliggande infektionen eller en alternativ infektionsprocess. Läkare bör överväga möjligheten att det är en reaktion mot cefotaxim hos barn som får symtom i form av hudutslag och feber under behandling med cefotaxim..

- *Clostridium difficile*-relaterade sjukdomar (t ex pseudomembranös kolit)

Diarré, framför allt sådan som är svår och/eller varaktig och uppträder under behandlingen eller de första veckorna efter behandlingen, kan vara ett symptom på *Clostridium difficile*-relaterade sjukdomar (CDAD). CDAD kan sträcka sig i svårighetsgrad från mild till livshotande. Den allvarligaste formen är pseudomembranös kolit.

Diagnosen av detta sällsynta men eventuellt dödliga tillstånd kan bekräftas med endoskopi och/eller histologi.

Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som har diarré under eller efter administreringen av cefotaxim.

Om det misstänks att diagnosen är pseudomembranös kolit ska administreringen av cefotaxim genast stoppas och lämplig behandling med antibiotika ofördröjligen påbörjas.

Clostridium difficile-relaterade sjukdomar kan gynnas av fekal stas.

Medicinska produkter som hämmar peristaltiken ska inte ges.

- Hematologiska reaktioner

Leukopeni, neutropeni och mer sällsynt agranulocytos kan utvecklas under behandlingen med cefotaxim, framför allt om det ges över en längre period. För behandlingar som varar längre än 7-10 dagar ska antalet vita blodkroppar övervakas och behandlingen ska stoppas i händelse av neutropeni. Vissa fall av eosinofili och trombocytopeni, snabbt reversibla vid avslutad behandling, har rapporterats. Även fall av hemolytisk anemi har rapporterats (se avsnitt 4.8).

- Patienter med njurinsufficiens

Doseringen ska justeras efter den beräknade kreatininnivån (se avsnitt 4.2).

Försiktighet krävs om cefotaxim tillförs tillsammans med aminoglykosider, probenecid eller andra nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5). Njurarnas funktion måste övervakas hos dessa patienter, hos äldre och hos dem som redan har problem med njurarna.

- Neurotoxicitet

Höga doser av antibiotika med betalaktam, däribland cefotaxim, kan framför allt hos patienter med njurinsufficiens leda till encefalopati (t.ex. problem med medvetandet, onormala rörelser och krampryckningar) (se avsnitt 4.8).

Patienter ska omedelbart hänvisas till läkare innan de fortsätter behandlingen om sådana reaktioner uppträder.

- Användning av cefotaxim för behandling av endokardit ska begränsas till patienter med känd allergi mot penicillin (inte typ 1). Cefotaxim ska användas tillsammans med andra lämpliga antibakteriella medel med tanke på dess begränsade antibakteriella spektrum.

- Försiktighetsåtgärder vid administrering

Efter marknadsintroduktionen har potentiellt livshotande arytmier rapporterats hos mycket få patienter som fick snabb intravenös administrering av cefotaxim genom en central åderkateter. Den rekommenderade tiden för injektion eller infusion ska följas (se avsnitt 4.2).

- Inverkan på laborietester

Som med andra cefalosporiner har positiva Coombs-tester observerats hos vissa patienter som behandlas med cefotaxim. Detta fenomen kan störa korsmatchningen av blod.

Uringlukostester med icke-specifika reducerande medel kan ge falska positiva resultat. Detta fenomen uppträder inte när en glukosoxidas-specifik metod används.

Detta läkemedel innehåller 2,1 mmol (eller 48 mg) natrium per dos om 1 g och 4,2 mmol (eller 96 mg) natrium per dos om 2 g, motsvarande 2,4% och 4,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta ska beaktas av patienter som är på en kontrollerad natriumdiet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- *Medel som ökar utsöndringen av urinsyra:* Probenecid interagerar med den renala utsöndringen av cefotaxim, vilket ökar exponeringen av cefotaxim 2-faldigt och minskar renalt clearance till ca hälften vid terapeutiska doser. På grund av stort terapeutiskt index för cefotaxim krävs ingen dosjustering hos patienter med normal njurfunktion. Dosjustering kan behövas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.2).
- *Aminoglykosider, diuretika:* Som med andra cefalosporiner kan cefotaxim förstärka nefrotoxiska effekter av nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider eller starka diuretika (t.ex. furosemid). Njurfunktionen måste övervakas (se avsnitt 4.4).
- *Bakteriostatiska antibiotika:* Cefotaxim MIP ska *inte* kombineras med bakteriostatiska antibiotika (t.ex. tetracykliner, erytromycin och kloramfenikol) eftersom detta kan orsaka antagonistiska effekter.
- *Andra former av interaktion:* Som med andra cefalosporiner, har en positiv Coombs-test observerats hos vissa patienter som behandlats med cefotaxim. Detta fenomen kan störa korsmatchningen av blod. En falsk positiv reaktion på glukos kan förekomma med reducerande substanser (t.ex. Fehlings lösning), men inte vid användning av specifika enzymbaserade tester (glukosoxidas-metoder).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av cefotaxim hos gravida kvinnor har inte fastställts.

Djurförsök visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Det finns dock inga adekvata och väl kontrollerade studier av gravida kvinnor.

Cefotaxim passerar igenom placentarbarriären. Därför ska cefotaxim inte användas vid graviditet såvida inte den förväntade fördelen överväger de potentiella risker.

Amning

Cefotaxim utsöndras i bröstmjolk.

Inverkan på den fysiologiska intestinala florans hos ammade spädbarn kan leda till diarré, kolonisation av jästliknande svamp och ökad känslighet hos spädbarnet.

Därför måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta från behandling efter man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga bevis på att cefotaxim direkt försämrar förmågan att köra eller manövrera maskiner.

Höga doser av cefotaxim, främst hos patienter med njurinsufficiens, kan orsaka encefalopati (t.ex. försämra medvetandet, orsaka onormala rörelser och krampryckningar) (se avsnitt 4.8). Patienter ska rekommenderas att inte köra eller manövrera maskiner om något av dessa symptom uppträder.

4.8 Biverkningar

| Frekvens | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)* |
|-------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Infektioner och infestationer | | | Superinfektion (se avsnitt 4.4) |

| Frekvens | Mycket vanliga (≥1/10) | Mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)* |
|--|--|--|--|
| Blodet och lymfsystemet | | Leukopeni, eosinofili, trombocytopeni | Neutropeni, agranulocytos (se avsnitt 4.4), hemolytisk anemi |
| Immun- systemet | | Jarisch-Herxheimer- reaktioner | Anafylaktiska reaktioner, angioödem, bronkospasm, anafylaktisk chock. |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Krampryckningar (se avsnitt 4.4) | Huvudvärk, yrsel, encefalopati (t ex försämrat medvetande, onormala rörelser) (se avsnitt 4.4) |
| Hjärtat | | | Arytmi med följande snabb bolusinfusion genom central åderkateter |
| Magtarm- kanalen | | Diarré | Illamående, kräkningar, ont i magen, pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) |
| Lever och gallvägar | | Ökning av leverenzymmer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT och/eller alkalin fosfatas) och/eller bilirubin | Hepatit* (ibland tillsammans med gulsot) |
| Hud och subkutan vävnad | | Utslag, klåda, urtikaria | Erytema multiforme, Steven-Johnson- syndrom, toxisk epidermal nekrolis, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4) |
| Njurar och urinvägar | | Försämrad njurfunktion/förhöjt kreatinin (främst vid ordinering tillsammans med aminoglykosider) | Interstitiell nefrit |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället | För IM-formuleringar: Smärtor på injektionssidan | Feber, inflammatoriska reaktioner på injektionssidan inklusive flebit/tromboflebit | För IM-formuleringar (eftersom lösningen innehåller lidokain): Systemiska reaktioner på lidokain |

* erfarenhet efter marknadsintroduktionen

Jarisch-Herxheimer-reaktion

För behandling av borrelia, kan Jarisch-Herxheimer-reaktioner utvecklas under de första behandlingsdagarna.

Uppkomst av en eller flera av de följande symtom har rapporterats flera veckor efter behandling av borrelia: hudutslag, klåda, feber, leukopeni, förhöjda leverenzym, andningssvårigheter, ont i lederna.

Hepatobiliära sjukdomar

Förhöjda leverenzym (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT och/eller alkalint fosfat) och/eller bilirubin har iakttagits. Dessa laboratorieovanligheter kan i sällsynta fall överstiga två gånger den övre gränsen för normal nivå och framkalla ett mönster av leverskada, vanligen kolestatisk och i de flesta fall utan symptom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom på överdosering kan i stort sett motsvara biverkningarnas profil.

Det finns risk för reversibel encefalopati vid administrering av höga doser betalaktam-antibiotika, däribland cefotaxim.

Vid överdos måste man sluta ta cefotaxim och en stödbehandling måste påbörjas som omfattar åtgärder för att påskynda elimineringen samt symptomatisk behandling av negativa reaktioner (t.ex. krampräckningar).

Det finns inget specifikt motgift. Serumnivåer av cefotaxim kan minskas genom hemodialys eller peritoneal dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tredje generationen cefalosporin, ATC-kod: J01DD01

Verkningsmekanism

Den bakteriedödande verkan av cefotaxim kommer från inhibering av den bakteriella cellvägssyntesen (under tillväxtperioden) som orsakas av inhibering av penicillinbindande proteiner (PCP) som transpeptidaser.

Resistensmekanism

Resistens mot cefotaxim kan orsakas av följande mekanismer:

- Inaktivering genom betalaktamaser. Cefotaxim kan hydrolyseras av vissa betalaktamaser, särskilt av betalaktamas med utökat spektrum (ESBL) som återfinns i stammar av *Escherichia coli* eller *Klebsiella pneumoniae*, eller genom kromosomalt kodade inducerbara eller konstitutiva betalaktamaser av AmpC-typ som kan påvisas i *Enterobacter cloacae*. Därför ska infektioner orsakade av patogener med inducerbara, kromosomalt kodade AmpC-betalaktamaser inte behandlas med cefotaxim, ens vid påvisad *in-vitro*-känslighet, på grund av risken att välja mutanter med konstitutivt derepresserat AmpC-betalaktamas-uttryck.
- Minskad affinitet av PBP till cefotaxim. Den förvärvade resistensen hos pneumokocker och andra streptokocker orsakas av förändringar i redan existerande PBP som en följd av mutationsprocessen. I motsats till detta gäller för meticillin- (oxacillin-)resistenta *stafylokocker* att skapande av ytterligare PBP med minskad affinitet mot cefotaxim är orsak till resistensen.

- Inadekvat penetrering med gramnegativa bakterier genom det yttre cellmembranet så att inhiberingen av PBP blir otillräcklig.
- Förekomst av transportmekanismer (effluxpumpar) som aktivt kan transportera cefotaxim bort från cellerna. En fullständig korsresistens mot cefotaxim förekommer med ceftriaxon och delvis med andra penicilliner och cefalosporiner.

Brytpunkter

Följande minimala inhibitor-koncentrationer har fastställts för känsliga och resistenta bakterier: Brytpunkter enligt EUCAST (Europeiska kommissionen för tester av antimikrobiell känslighet) (2019-01-01):

| Patogen | Känslig | Resistent |
|--|------------------|------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ^{HE} | not ¹ | not ¹ |
| <i>Streptococcus</i> (grupp A, B, C, G) | not ² | not ² |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,5 mg/l | > 2 mg/l |
| Streptokocker i viridansgruppen | ≤ 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 gonorrhoeae</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 (ej artrelaterade)- brytpunkter | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

HE = hög exponering / hög dos endast för *S. aureus* (hög dos av minst 3 x 2 g intravenöst)

- 1 Stafylokockers känslighet för cefalosporiner kommer sig av känsligheten för cefoxitin med undantag för cefixim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten och ceftolozane-tazobaktam, vilka inte har brytpunkter och inte bör användas för stafylokockinfektioner.
- 2 Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G kommer sig av känsligheten mot bensylpenicillin.
- 3 Icke-mottagliga isolat är sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifikations- och antimikrobiella känslighetstestresultatet på något sådant isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

Känslighet

Prevalensen av den förvärvade resistensen kan variera geografiskt och i tiden för de valda arterna och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Om verkan av cefotaxim är tveksam på grund av resistensens lokala prevalens ska råd från sakkunskap inhämtas angående val av terapi. Särskilt vid allvarliga infektioner eller misslyckad terapi ska en mikrobiologisk diagnos med verifiering av bakterien och dess känslighet eftersträvas.

| Allmänt känsliga arter |
|--|
| Grampositiva aerober |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. penicillinresistenta stammar) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Gramnegativa aerober |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Neisseria meningitidis</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> [%] |
| Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem |

| |
|---|
| Grampositiva aerober <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ |
| Gramnegativa aerober <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{#%} <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> |
| Anaerober <i>Bacteroides fragilis</i> |
| Till sin natur resistenta arter |
| Grampositiva aerober <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent) |
| Gramnegativa aerober <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Anaerober <i>Clostridium difficile</i> |
| Andra <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Treponema pallidum</i> |

+ I minst en region är resistensförekomsten > 50 %.

På intensivvårdavdelningar är resistensförekomsten 10 %.

% Stammar som producerar ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) är alltid resistenta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cefotaxim MIP är avsett för parenteral applicering. Genomsnittliga toppkoncentrationer 5 minuter efter intravenös administrering är ca 81-102 mg/l efter en dos på 1 g av cefotaxim och ca 167-214 mg/l 8 minuter efter en dos på 2 g. Intramuskulär injektion producerar genomsnittliga toppkoncentrationer av plasma på 20 mg/l inom 30 minuter efter en dos på 1 g.

Distribution

Cefotaxim har god penetration i olika organ. Terapeutiska läkemedelsnivåer som överstiger de minimala inhibitoriska nivåerna för vanliga patogener kan snabbt uppnås. De cerebrospinala vätskekoncentrationerna är låga när hjärnhinnorna inte är inflammerade, men cefotaxim tränger vanligen igenom blod-hjärnbarriären i nivåer över MIC för de känsliga patogenerna när hjärnhinnorna är inflammerade (3-30 µg/ml). Cefotaximkoncentrationer (0,2-5,4 µg/ml) som är inhibitoriska för de flesta gramnegativa bakterier uppnås i purulent sputum, bronkiala sekretioner och pleurala vätskor efter doser med 1 eller 2 g. Koncentrationerna blir troligen verksamma mot de känsligaste

organismerna och uppnås på liknande sätt i kvinnliga reproduktiva organ, otitis media-effusioner, prostatisk vävnad, interstitiell vätska, peritoneal vätska och i gallblåseväggen efter terapeutiska doser. Höga koncentrationer av cefotaxim och O-desacetyl-cefotaxim uppnås i gallan. Cefotaxim tränger igenom placentan och uppnår höga koncentrationer i fetal vätska och vävnader (upp till 6 mg/kg). Små mängder av cefotaxim sprids i bröstmjölken.

Proteinbindningen av cefotaxim är cirka 25-40 %.

Den märkbara spridningsvolymen av cefotaxim är 21-37 l efter 1 g intravenös infusion under 30 minuter.

Metabolism

Cefotaxim metaboliseras delvis hos människor. Cirka 15-25% av en parenteral dos metaboliseras till O-desacetyl-cefotaxim-metabolit som har också antibiotiska egenskaper.

Eliminering

Huvudvägen för utsöndring av cefotaxim och O-desacetyl-cefotaxim är genom njurarna. Endast en liten mängd (2 %) cefotaxim utsöndras i gallan. I urin som uppsamlas inom 6 timmar återvinns 40-60 % av den tillförda dosen cefotaxim som oförändrat cefotaxim och 20 % återfinns som O-desacetylcefotaxim. Efter administrering av radioaktivt märkt cefotaxim kan mer än 80 % återvinnas i urinen; 50-60% av denna fraktion är oförändrat cefotaxim och resten innehåller metaboliter.

Den totala tömningen av cefotaxim är 240-390 ml/min och njurtömningen är 130-150 ml/min.

Halveringstiden i serum för cefotaxim och O-desacetyl-cefotaxim är vanligtvis ca 50-80 och 90 minuter, respektive. Hos äldre är halveringstiden i serum för cefotaxim 120-150 min.

Hos patienter med allvarligt försämrad njurfunktion (kreatinintömning 3-10 ml/min) kan halveringstiden i serum för cefotaxim höjas till 2,5-3,6 timmar.

Det följer ingen ackumulering efter administrering av 1000 mg intravenöst eller 500 mg intramuskulärt under 10 eller 14 dagar.

Hos nyfödda påverkas farmakokinetiken av mognad och kronologisk ålder, halveringstiden förlängs i för tidigt födda och nyfödda med låg vikt i samma ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Förkliniska data tyder inte på speciella risker för människor, baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet av upprepade doser, genotoxicitet och toxicitet för reproduktion. Cefotaxim tränger igenom placentan. Efter intravenös administrering av 1 g cefotaxim under födelsen har värden på 14 µg/ml uppmätts i navelsträngserumet under de första 90 minuterna efter administrering. Dessa sjönk till ca 2,5 µg/ml i slutet av den andra timmen efter appliceringen. I den amniotiska vätskan har en högsta koncentration på 6,9 µg/ml uppmätts efter 3-4 timmar. Detta värde överstiger MIC för de flesta gramnegativa bakterier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Cefotaxim ska inte blandas med andra antibiotika i samma spruta eller infusionslösning. Detta gäller särskilt för aminoglykosider. Om både cefotaxim och aminoglykosider ska ges ska dessa läkemedel ges separat på olika ställen. Cefotaxim ska inte lösas upp i lösningar som har ett pH-värde högre än 7,5, t.ex. natriumbikarbonat.

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel förutom dem som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet hos den beredda lösningen

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten för användning av den beredda lösningen har påvisats för 3 timmar vid 25 °C och 6 timmar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte metoden för rekonstitution/utspädning utesluter risken för mikrobiell förorening, ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Se avsnitt 6.3 angående förvaringsförhållanden efter rekonstitution av läkemedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgade 15 ml injektionsflaskor av glas (typ I) med bromobutyl-gummiproppar och snäpplock.

Förpackningsstorlekar: Förpackningar med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Följande lösningsmedel är lämpliga för beredning av lösningen: vatten för injektionsvätskor, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och 9 mg/ml (0,9 %) fysiologisk natriumkloridlösning och 1 % lidokainlösning.

Som för alla parenterala läkemedel ska lösningen kontrolleras visuellt avseende partiklar och missfärgningar innan läkemedlet administreras. Lösningen ska endast användas om den är klar, färglös till lätt gulaktig och praktiskt taget fri från partiklar.

Intravenös infusion

1 g cefotaxim ska lösas upp i 40-50 ml kompatibel vätska.

2 g cefotaxim ska lösas upp i 100 ml kompatibel vätska.

Intravenös injektion

Vid intravenös injektion ska 1 g cefotaxim lösas upp i 4 ml vatten för injektionsvätskor, 2 g cefotaxim ska lösas upp i 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Intramuskulär injektion

Vid intramuskulär administrering ska 1 g cefotaxim lösas upp i 4 ml vatten för injektionsvätskor. För att förebygga smärta från injektionen kan eventuellt en lösning av 1 % lidokainhydroklorid användas (enbart för vuxna). Lösningar i lidokain får inte administreras intravenöst. Produktinformationen för det valda lidokaininnehållande läkemedel måste beaktas.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41
D-66440 Blieskastel
Tyskland
Telefon 0049 (0) 6842 9609 0
Fax 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cefotaxim MIP 1 g: 47757
Cefotaxim MIP 2 g: 47758

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-08-29/2018-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-27