

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cefotaksim-MIP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Cefotaksim-MIP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefotaksim-MIP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
1 bočica sadrži 1 g cefotaksima u obliku cefotaksimnatrija.
Svaka bočica sadrži 2,1 mmol (ili 48 mg) natrija.

Cefotaksim-MIP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
1 bočica sadrži 2 g cefotaksima u obliku cefotaksimnatrija.
Svaka bočica sadrži 4,2 mmol (ili 96 mg) natrija.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Bijeli do svijetlo žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teške infekcije uzrokovane bakterijama osjetljivim na cefotaksim (vidjeti dio 5.1):

- Infekcije dišnog trakta
- Infekcije grla, nosa i uha
- Infekcije bubrega i urinarnog trakta
- Infekcije kože i mekih tkiva
- Infekcije kostiju i zglobova
- Genitalne infekcije, uključujući gonoreju
- Infekcije abdominalne šupljine (uključujući i peritonitis)
- Meningitis
- Lajmska bolest (osobito stadiji II i III)
- Sepsa
- Endokarditis.

Perioperativna profilaksa u slučajevima povišenog rizika razvoja infekcija u pacijenata.

Pri primjeni Cefotaksima-MIP potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućem korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje i način primjene ovise o težini infekcije, osjetljivosti uzročnika i zdravstvenom stanju pacijenta.

Kliničko iskustvo je pokazalo da se pri teškim i kompliciranim infekcijama cefotaksim treba davati intravenski.

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Uobičajena doza u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina iznosi 1 do 2 g cefotaksima svakih 12 sati. U težim slučajevima, dnevna doza se može povisiti do 12 g. Dnevne doze do 6 g mogu se primijeniti podijeljene na najmanje dvije pojedinačne doze u razmaku od 12 sati. Više dnevne doze moraju se primijeniti podijeljene na najmanje 3 do 4 pojedinačne doze u razmaku od 8, odnosno 6 sati.

Sljedeća tablica može služiti kao smjernica za doziranje:

Vrsta infekcije	Pojedinačna doza cefotaksima	Interval doziranja	Dnevna doza cefotaksima
Tipične infekcije kod kojih se može dokazati prisutnost ili se sumnja na prisutnost osjetljivih uzročnika	1 g	12 sati	2 g
Infekcije, kod kojih se može dokazati prisutnost ili se sumnja na prisutnost više uzročnika visoke ili srednje osjetljivosti	2 g	12 sati	4 g
Bakterijske infekcije nepoznatog uzročnika, koje se ne mogu lokalizirati kao i kod ugrožavajućih stanja pacijenata	2-3 g	8 sati do 6 sati do 4 sata	6 g do 8 g do 12 g

Djeca i adolescenti

Djeca starija od 12 godina i adolescenti primaju jednaku dozu kao odrasle osobe.

Dojenčad i djeca do 12 godina

Dojenčad i djeca do 12 godina primaju, ovisno o težini infekcije, 50-100-150 mg/kg/dan, podijeljeno na jednake pojedinačne doze, u razmaku od 12 do 6 sati. U pojedinim slučajevima, osobito u životno ugrožavajućim situacijama, doza se može povećati do 200 mg/kg/dan.

Nedonoščad

U nedonoščadi se, uzimajući u obzir da bubrežni klirens nije u potpunosti razvijen, ne smije prekoračiti doza od 50 mg/kg/dan.

Posebne preporuke za doziranje

Gonoreja

Za liječenje gonoreje u odraslih primjenjuju se pojedinačne doze od 0.5 g cefotaksima intramuskularno. Kod manje osjetljivih uzročnika eventualno može biti potrebno povećanje doze. Prije početka liječenja potrebno je isključiti sifilis primjenjuju.

Perioperativna profilaksa infekcije

U perioperativnoj profilaksi, preporučuje se primjena 1 do 2 g cefotaksima, 30 do 60 minuta prije početka operacije. Ovisno o opasnosti razvoja infekcije, ista doza može se primijeniti iznova.

Lajmska bolest

Preporučena dnevna doza iznosi 6 g cefotaksima (u trajanju 14 do 21 dan). Dnevna doza najčešće je primijenjena podijeljena u 3 pojedinačne doze (2 g cefotaksima tri puta dnevno), u pojedinim

slučajevima podijeljena u 2 pojedinačne doze (3 g cefotaksima dvaput dnevno). Ove preporuke doziranja ne temelje se na kontroliranim kliničkim ispitivanjima, nego na zapažanjima u pojedinačnim slučajevima.

Kombinirana terapija

U slučaju teških, po život opasnih infekcija, indicirana je kombinirana terapija cefotaksimom i aminoglikozidima i prije nego je dostupan antibiogram. Pri kombiniranju s aminoglikozidima, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Aminoglikozidi se moraju primijeniti odvojeno od cefotaksima (vidjeti dio 6.2).

U slučaju infekcija s *Pseudomonas aeruginosa*, također može biti indicirana kombinirana terapija s drugim antibioticima koji su učinkoviti protiv *Pseudomonas aeruginosa*.

Za profilaksu u pacijenata s oslabljenim imunološkim odgovorom također može biti indicirana kombinirana terapija s drugim odgovarajućim antibioticima.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon uobičajene početne doze, doza održavanja treba biti reducirana na polovicu uobičajene doze u pacijenata s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min, pri čemu interval doziranja ostaje nepromijenjen.

Pacijenti na hemodijalizi primaju, ovisno o težini infekcije, 1 do 2 g cefotaksima dnevno. Na dan hemodijalize, cefotaksim treba primijeniti nakon provedene dijalize.

Način primjene

Intravenska injekcija

Intravensku injekciju potrebno je injicirati direktno u venu kroz 3 do 5 minuta. Kod primjene brze injekcije putem centralnog venskog katetera, zabilježene su potencijalno životno ugrožavajuće srčane aritmije (vidjeti dio 4.4).

Infuzija

Za kratkotrajnu infuziju: nakon rekonstitucije, lijek se treba primijeniti intravenskom infuzijom kroz otprilike 20 minuta.

Za kontinuiranu infuziju: nakon rekonstitucije, lijek se treba primijeniti intravenskom infuzijom kroz 50 do 60 minuta.

Intramuskularna injekcija

Intramuskularne injekcije treba primijeniti duboko u gluteus. Na jednom mjestu se ne smije primijeniti više od 4 ml otopine (1 g cefotaksima).

Ako dnevna doza prelazi 2 g cefotaksima ili ako se cefotaksim injicira češće od dvaput dnevno, preporuča se intravenska primjena.

Ako se kao otapalo koristi lidokain, dobivena otopina se ne smije primijeniti intravenski, budući da lidokain pri intravenskoj primjeni može dovesti do nemira, tahikardije, poremećaja provodljivosti, te povraćanja i konvulzija.

Otopina cefotaksima u lidokainu ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 30 mjeseci. Pri tome treba uzeti u obzir informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain.

Trajanje liječenja ovisi o tijeku bolesti.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na cefotaksim ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog rizika pojave anafilaktičkog šoka, cefotaksim je kontraindiciran u slučajevima od prije poznatih trenutnih ili teških reakcija preosjetljivosti na cefotaksim ili druge cefalosporine, kao i kod anafilaksije uz peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike.

Primjena cefotaksima s lidokainom u intramuskularnoj injekciji nije indicirana u djece mlađe od 30 mjeseci. Pri tome treba uzeti u obzir informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anafilaktičke reakcije

Uz primjenu cefotaksima mogu nastupiti teške akutne (čak i smrtonosne) reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, bronhospazam, reakcije anafilaksije do reakcija anafilaktičkog šoka) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). U ovim slučajevima, treba prekinuti liječenje cefotaksimom i započeti prikladno liječenje (npr. terapiju anafilaktičkog šoka).

Poseban oprez potreban je prije primjene cefotaksima u pacijenata preosjetljivih na peniciline i druge beta-laktamske antibiotike zbog moguće križne preosjetljivosti (za kontraindikacije kod poznatih reakcija preosjetljivosti vidjeti dio 4.3).

U pacijenata s alergijskom reaktivnošću druge vrste (npr. s peludnom groznicom ili bronhalnom astmom) također je potrebno cefotaksim primjenjivati s posebnim oprezom, budući da je u ovim slučajevima povišen rizik nastupa reakcija preosjetljivosti.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s liječenjem cefotaksimom.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima kožnih reakcija.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, terapiju cefotaksimom je potrebno odmah obustaviti. Ako je bolesnik razvio AGEP, SJS, TEN ili DRESS kod liječenja cefotaksimom, liječenje cefotaksimom ne smije se ponovno započeti i mora se trajno prekinuti.

U djece se pojava osipa može zamijeniti s osnovnom infekcijom ili drugim infektivnim procesom, a liječnici trebaju razmotriti mogućnost reakcije na cefotaksim u djece kod koje se tijekom terapije cefotaksimom razvijaju simptomi osipa i vrućice.

Bolest povezana s *Clostridium difficile* (npr. pseudomembranozni kolitis)

Dijareja, osobito teška i/ili perzistentna, tijekom liječenja ili u početnim tjednima nakon liječenja, može biti simptomatska za bolest povezanu s *Clostridium difficile*, koja u svom najtežem obliku pseudomembranoznog kolitisa može biti smrtonosna. Dijagnoza se može potvrditi endoskopskim ili histološkim pregledom. Već pri sumnji na pseudomembranozni kolitis treba odmah prekinuti liječenje cefotaksimom i odmah započeti s odgovarajućim liječenjem (npr. primjena posebnih antibiotika/kemoterapeutika klinički potvrđene djelotvornosti). Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku crijeva. Bolest povezana s *Clostridium difficile* može se dodatno pogoršati fekalnom stazom.

Hematološke reakcije

Leukopenija, neutropenija i, rjeđe, supresija koštane srži, pancitopenija ili agranulocitoza mogu se razviti tijekom liječenja cefotaksimom, osobito tijekom dulje primjene. Stoga, kod liječenja duljeg od 7 do 10 dana potrebno je kontrolirati krvnu sliku. U slučaju promjene krvne slike, treba razmotriti prekid liječenja cefotaksimom. Zabilježeni su pojedini slučajevi eozinofilije i trombocitopenije, rapidno reverzibilni po prestanku liječenja cefotaksimom, kao i slučajevi hemolitičke anemije (vidjeti dio 4.8).

Neurotoksičnost

Nakon primjene visokih doza beta laktamskih antibiotika, uključujući cefotaksim, posebno u pacijenata s renalnom insuficijencijom, može nastupiti encefalopatija, koja može dovesti do poremećaja svijesti, poremećaja kretanja i konvulzija (vidi dio 4.8). Pacijente treba savjetovati da se u slučaju pojave ovih reakcija odmah konzultiraju s liječnikom. U slučaju konvulzija, indicirane su uobičajene interventne mjere i prekid liječenja cefotaksimom nakon procjene omjera koristi i rizika.

Pacijenti s renalnom insuficijencijom

U pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom, dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene cefotaksima s aminoglikozidima, probenecidom ili drugim nefrotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.5). U ovih pacijenata, kao i u starijih i onih s postojećim oštećenjem bubrega, potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju.

Mjere opreza kod primjene

U pojedinih bolesnika nakon primjene brze injekcije cefotaksima putem centralnog venskog katetera prijavljene su potencijalno životno ugrožavajuće aritmije. Stoga je potrebno pridržavati se preporučene brzine injektiranja (vidjeti dio 4.2).

Praćenje

Kao i kod primjene drugih antibiotika, primjena cefotaksima (osobito tijekom dugotrajnog liječenja), može rezultirati povećanjem broja patogena neosjetljivih na primijenjene lijekove. Potrebno je obratiti pažnju na simptome moguće sekundarne infekcije izazvane ovim uzročnicima. Sekundarne infekcije potrebno je odgovarajuće liječiti.

Cefotaksim nije pogodan za liječenje sifilisa.

Nije dostupno odgovarajuće kliničko iskustvo s infekcijama uzrokovanim *Salmonellom typhi*, *paratyphi A* i *paratyphi B*.

Utjecaji na laboratorijske testove

Kao i s drugim cefalosporinima, Coombsov test može biti pozitivan u nekih pacijenata liječenih cefotaksimom. Ovo može utjecati i na tipizaciju krvi.

Testiranje glukoze u urinu s nespecifičnim reducirajućim reagensima može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima. Ovaj fenomen nije uočen u testovima na bazi glukoza-oksidade.

Unos natrija

Ovaj lijek sadrži 2,1 mmol (ili 48 mg) natrija u 1000 mg cefotaksima, odnosno 4,2 mmol (ili 96 mg) natrija u 2000 mg cefotaksima. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antibiotici

Cefotaksim se ne smije kombinirati s bakteriostatskim antibioticima (npr. tetraciklinima, eritromicinom, kloramfenikolom ili sulfonamidima), budući da je *in vitro* opažen antagonistički efekat na antibakterijski učinak. U kombinaciji s aminoglikozidima moguć je sinergistički učinak.

Urikozurici

Probenecid utječe na renalni tubularni transfer cefotaksima i u terapijskim dozama rezultira otprilike dvostruko višom izloženosti cefotaksimu i upola smanjenim bubrežnim klirensom. Zbog široke terapijske širine cefotaksima, nije potrebno reducirati dozu u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom, dok u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4. 4).

Aminoglikozidi i diuretici

U kombinaciji s potencijalno nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidnim antibioticima, polimiksinom B i kolistinom) ili potentnim diureticima (npr. furosemidom), kao i kod drugih cefalosporina, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju, budući da se može povećati toksičnost navedenih lijekova (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene cefotaksima u trudnoći nije ustanovljena. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.). Međutim, odgovarajuća kontrolirana ispitivanja u trudnica nisu provedena.

Cefotaksim prelazi placentarnu barijeru. Stoga cefotaksim ne bi trebalo primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist ne nadmašuje potencijalni rizik.

Dojenje

Cefotaksim se izlučuje u majčinom mlijeku.

Može utjecati na fiziološku intestinalnu floru dojenčeta te uzrokovajući dijareju, kolonizaciju gljivicama poput kvasaca, a moguće i senzibilizacijom.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili odustati od liječenja cefotaksimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prema dosadašnjim iskustvima, cefotaksim u nižim i srednjim dozama ne utječe na koncentraciju i sposobnost reagiranja.

Vrlo rijetko (< 1/10 000) je uz primjenu visokih doza cefotaksima posebno u pacijenata s istodobnom renalnom insuficijencijom, zabilježena encefalopatija (npr. poremećaj svijesti, konvulzije (toničke/kloničke) i poremećaje kretanja)) Mogu se javiti i vrtoglavice. U ovim okolnostima treba odustati od upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. (vidjeti dio 4.4)

4.8. Nuspojave

Organski sustav	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Rijetko (≥1/1000 i <1/100)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*
Infekcije i infestacije				Superinfekcija (vidjeti dio 4.4) npr. oralna ili vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Granulocitopenija, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenija	Supresija koštane srži, pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4), hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			Jarisch-Herxheimer reakcije**	Anafilaktičke reakcije, angioedem, bronhospazam, anafilaktički šok.
Poremećaji živčanog sustava			Konvulzije (vidjeti dio 4.4)	Glavobolja, vrtoglavica, encefalopatija (npr. gubitak svijesti, ekscitacije središnjeg živčanog sustava, mioklonije, poremećaj kretanja) (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji				Tahikardija, aritmija nakon brze bolus primjene kroz centralni

Organski sustav	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Rijetko (≥1/1000 i <1/100)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*
				venski kateter
Poremećaji probavnog sustava			Diareja, gubitak apetita	Mučnina, povraćanje, abdominalna bol, enterokolitis (uključujući haemoragični), pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči			Povišenje jetrenih enzima (ALT, AST, LDH, gama-GT i/ili alkalne fosfataze) i/ili bilirubina***	Hepatitis* (ponekad sa žuticom)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Egzantem, pruritus, urtikarija	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Problemi sa zglobovima (npr. oticanje)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Smanjenje bubrežne funkcije / povišenje kreatinina i uree (pogotovo kada se daje zajedno sa aminoglikozidima)	Akutno bubrežno zatajenje (vidjeti dio 4.4), intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu injektiranja, kod i.m. primjene: otvrdnuće		Vrućica, upalne reakcije na mjestu primjene uključujući flebitis /tromboflebitis	Osjećaj vrućine i povraćanje u slučaju brze i.v. injekcije

* Postmarketinško iskustvo

**Tijekom liječenja spirohetama izazvanih infekcija (npr. borelioza) može se razviti Jarisch-Herxheimerova reakcija s vrućicom, groznicom, glavoboljom i bolovima u zglobovima.

Nakon višetjednog liječenja borelioze prijavljeni su jedan ili više sljedećih simptoma: kožni osip, svrbež, vrućica, leukopenija, povišenje jetrenih enzima, otežano disanje, bolovi u zglobovima. Ove pojave djelomično odgovaraju simptomima osnovne bolesti liječenih pacijenata.

***Povišenje jetrenih enzima, odnosno bilirubina rijetko prelazi dvostruku vrijednost gornje granice normalnog raspona i ukazuje na različite oblike oštećenja jetre (obično kolestatska, uglavnom asimptomatska).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, osim prestanka primjene lijeka, potrebno je provesti mjere koje ubrzavaju eliminaciju lijeka (npr. kao hemodijaliza ili peritonealna dijaliza). Ne postoje antidoti.

Simptomi

Intoksikacije u užem smislu u ljudi nisu poznate. Simptomi predoziranja uglavnom odgovaraju profilu nuspojava. U slučaju specifičnih rizičnih izloženosti ili primjene vrlo visokih doza, može doći do reverzibilne encefalopatije s ekscitacijama središnjeg živčanog sustava, mioklonijama i konvulzijama, kao što je opisano i za druge beta-laktamske antibiotike. U pacijenata s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, epilepsijom i meningitisom, povišen je rizik nastupa ovih neželjenih učinaka.

Upravljanje predoziranjem

Centralno potaknute konvulzije mogu se tretirati diazepamom ili fenobarbitalom, ali ne i fenitoinom. Kod anafilaktičkih reakcije treba poduzeti uobičajene hitne mjere, po mogućnosti već kod prvih znakova šoka. Inače je preporučeno simptomatsko liječenje nuspojava, ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotici za sustavnu primjenu. Cefalosporini treće generacije
ATK oznaka: J01DD01

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja cefotaksima temelji se na inhibiciji sinteze bakterijske stanične stjenke (u fazi rasta) inhibicijom penicilin-vezućih proteina (PBP; *engl. penicillin-binding proteins*) kao npr. transpeptidaze. To rezultira baktericidnim učinkom.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i):

Djelotvornost uglavnom ovisi o vremenu, kroz koje je koncentracija lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za pojedini patogen.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na cefotaksim može se temeljiti na slijedećim mehanizmima:

- Inaktivacija beta-laktamazama:
Cefotaksim se može hidrolizirati određenim beta-laktamazama, posebno beta-laktamazama proširenog spektra (ESBLs, *engl. extended-spectrum beta-lactamases*), nađenim u sojevima *Escherichiae coli* ili *Klebsiellae pneumoniae*, ili kromosomski kodiranim beta-laktamazama AmpC tipa, nađenim u *Enterobacter cloacae*. Kod infekcija uzrokovanih bakterijama s inducibilnom AmpC beta-laktamazom i dokazanom *in vitro* osjetljivošću na cefalosporine postoji opasnost, da tijekom liječenja budu selektirani mutanti koji proizvode konstitutivnu de-represiranu AmpC-beta-laktamazu.
- Reducirani afinitet PBP-a prema cefotaksimu:
Stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka temelji se na modifikacijama postojećih PBP-a kao posljedica mutacije. Za razliku od meticilin-(oksacilin) rezistentnih stafilokoka, formiranje dodatnog PBP-a sa smanjenim afinitetom prema cefotaksimu odgovorno je za rezistenciju.
- Nedostatna penetracija cefotaksima kroz vanjsku staničnu membranu gram-negativnih bakterija može dovesti do nedovoljne inhibicije PBP-a.
- Cefotaksim se može efluksnim pumpama aktivno transportirati iz stanice.

Potpuna križna rezistencija cefotaksima postoji s ceftriaksonom, kao i djelomično s ostalim penicilinima i cefalosporinima.

Granične vrijednosti

Ispitivanje cefotaksima odvija se primjenom uobičajenih razrijeđenja. Slijedeće minimalne inhibitorne koncentracije definirane su za osjetljive i rezistentne uzročnike:

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) granične vrijednosti

Patogen	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾
<i>Streptococcus</i> (grupa A, B, C, G) ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l #	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12 mg/l #	> 0.12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12 mg/l	> 0.12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12 mg/l #	> 0.12 mg/l
Granične vrijednosti koje nisu specifične za određenu vrstu ^{3)*}	≤ 1 mg/l ³⁾	> 2 mg/l ³⁾

- ¹⁾ Za *Staphylococcus* spp. preuzeti su rezultati ispitivanja s oksicilinom i cefoksitinom. Meticilin-(oksacilin) rezistentni stafilokoki smatraju se otpornima, neovisno o rezultatu ispitivanja.
- ²⁾ Za *Streptococcus* spp. (streptokoka grupe A, B, C i G) preuzima se rezultat ispitivanja s penicilinom G.
- ³⁾ Granične vrijednosti odnose se na intravensku dnevnu dozu od 1g x 3 i najveću dozu od minimalno 2 g x 3
- * Uglavnom se temelji na serumskoj farmakokinetici.

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za pojedine vrste. Stoga su, osobito za adekvatno liječenje teških infekcija, poželjne lokalne informacije o rezistenciji. Ako je upitna učinkovitost cefotaksima zbog lokalne prevalencije rezistencije, potrebno je tražiti mišljenje stručnjaka kod izbora terapije.

Posebno u ozbiljnih infekcija ili neuspjeha terapije, poželjno je težiti mikrobiološkoj dijagnozi, uključujući potvrdu uzročnika i njegove osjetljivosti na cefotaksim.

Uobičajeno osjetljive vrste
<p>Gram-pozitivni aerobi</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-osjetljivi)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i> °</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (uključ. penicillin-rezistentne sojeve)</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> °</p>
<p>Gram-negativni aerobi</p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i> °</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i> %</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i> °</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p><i>Neisseria meningitidis</i> °</p> <p><i>Proteus mirabilis</i> %</p> <p><i>Proteus vulgaris</i> °</p>
Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem kod primjene
<p>Gram-pozitivni aerobi</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> ³</p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺</p> <p><i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺</p> <p><i>Staphylococcus hominis</i> ⁺</p>
<p>Gram-negativni aerobi</p>

<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Morganella morganii</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobi <i>Bacteroides fragilis</i>
Inherentno rezistentne vrste
Gram-pozitivni aerobi <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-rezistentni)
Gram-negativni aerobi <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi <i>Clostridium difficile</i>
Ostali <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>

- ° U vrijeme publiciranja tablice, nisu bili dostupni noviji podaci. U primarnoj literaturi, standardiziranim udžbenicima i preporukama terapije pretpostavlja se osjetljivost.
- + U barem jednoj regiji stopa rezistencije je > 50%.
- % Sojevi koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL, engl. *Extended Spectrum Beta-Lactamase*;) su uvijek rezistentni.
- ³ U ambulantom sektoru rezistencije je < 10%

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Cefotaksim se primjenjuje parenteralno. 5 minuta nakon intravenske injekcije 1 g cefotaksima serumske koncentracije iznosile su oko 81-102 mg/l, a nakon 15 minuta 46 mg/l.

8 minuta nakon intravenske injekcije 2 g cefotaksima izmjerene su serumske koncentracije od 167-214 mg/l.

Nakon intramuskularne primjene maksimalne serumske koncentracije (20 mg/l nakon 1g) postižu se unutar 30 minuta.

Distribucija

Cefotaksim dobro penetrira u tkiva, prelazi placentarnu barijeru i postiže visoke koncentracije u fetalnim tkivima (do 6 mg/kg). Samo u malom postotku izlučuje se majčinim mlijekom (koncentracije u majčinom mlijeku: 0,4 mg/ml nakon 2g).

Kod upale moždanih ovojnica cefotaksim i desacetil-cefotaksim penetriraju u likvor i postižu terapijski aktivne koncentracije (npr. kod infekcija izazvanih gram negativnim bakterijama i pneumokokima).

Prividni volumen distribucije je 21-37 l. Vežanje za serumske iznosi otprilike 25-40%.

Biotransformacija

Cefotaksim se u značajnoj mjeri metabolizira u ljudi. Otprilike 15-25% parenteralne doze izlučuje se kao O-desacetil-cefotaksim. Metabolit ima dobru antibakterijsku aktivnost protiv različitih patogena.

Uz desacetil-cefotaksim, nađena su dva dodatna inaktivna laktona. Iz desacetil-cefotaksima nastaje lakton kao kratkoživući intermedijer, koji se ne može detektirati niti u urinu niti u plazmi, jer je podvrgnut brzom konverziji u stereoizomere laktona otvorenog prstena (beta-laktamski prsten). Isti se također izlučuju u urinu.

Eliminacija

Cefotaksim i desacetil-cefotaksima prvenstveno se izlučuju bubrezima. Samo mali postotak (oko 2%) izlučuje se putem žuči. U urinu sakupljenom kroz 6 sati, 40-60% doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku, a 20% u obliku desacetil-cefotaksima. Nakon intravenske primjene radioaktivno obilježenog cefotaksima, nešto više od 80% pronađeno je u urinu, od čega 50-60% čini nepromijenjeni izvorni lijek, a ostatak tri metabolita.

Ukupni klirens cefotaksima iznosi 240-390 ml/min, a bubrežni klirens 130-150 ml/min.

Poluvrijeme života u serumu iznosi 50-80 minuta. Poluvrijeme života u starijih pacijenata iznosi 120-150 min.

Kod teškog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina 3-10 ml/min), poluvrijeme života cefotaksima može se produljiti na 2.5- 10 sati.

U ovim okolnostima cefotaksim se nakuplja samo u maloj količini, za razliku od aktivnih i inaktivnih metabolita.

I cefotaksim i desacetil-cefotaksim se u značajnoj mjeri uklanjaju iz krvi hemodijalizom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost cefotaksima je vrlo niska. LD₅₀ je nakon intravenske primjene u životinja različit, ovisno o vrsti. U miševa i štakora iznosi 9 do 11 g/kg tjelesne težine. Kod supkutane primjene LD₅₀ vrijednosti za 7 dana stare miševe i štakore iznose 6.1 do 7.4 g/kg tjelesne težine, a kod ženki miševa 18.7 g/kg tjelesne težine.

Mutageni potencijal

In vivo pokusi na koštanoj srži štakora i miševa ne ukazuju na mutageni potencijal cefotaksima.

Reproduktivna toksičnost

Cefotaksim prolazi kroz placentu. Nakon intravenske primjene 1 g cefotaksima, pri porodu su u prvim 90 minuta nakon primjene u pupčanoj krvi izmjerene vrijednosti od 14 µg/ml, koje su se do kraja drugog sata nakon primjene spustile na otprilike 2.5 µg/ml. U amnijskoj tekućini najviše koncentracije od 6.9 µg/ml izmjerene su nakon 3-4 sata, ova vrijednost prelazi MIK za većinu gram-negativnih bakterija.

Studije na miševima i štakorima nisu ukazale na teratogena svojstva cefotaksima. Nije zabilježen utjecaj na plodnost izloženih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Sa cefotaksimom nisu kompatibilni:

- Otopina natrijevog hidrogenkarbonata
- Otopalo za infuziju kojem je pH viši od 7
- Aminoglikozidi

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Inkompatibilnost s drugim antibioticima / kemoterapeuticima

Na temelju fizikalno – kemijske inkompatibilnosti sa svim aminoglokozidima cefotaksim ne bi trebalo miješati s aminoglikozidima u istoj injekciji ili otopini za infuziju.

Ako treba primijeniti i cefotaksim i aminoglikozid, ove bi lijekove trebalo primijeniti odvojeno, odvojenim sistemima, na različitim mjestima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti pripremljene otopine

Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine je 3 sata na 25°C i 6 sati na 2-8°C. S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba odmah upotrijebiti. Ako nije odmah upotrijebljena, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine prije upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju u bezbojnoj staklenoj bočici (vrsta I) od 15 ml s gumenim brombutilnim čepom, aluminijskom kapičicom i plastičnim *flip-off* poklopcem, u kutiji.

Veličina pakiranja: 10 bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu.

Ostatke pripremljene otopine treba odbaciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za uporabu i rukovanje

Kompatibilnost s parenteralnim otopinama

Sljedeća otopala su pogodna za pripremu otopine cefotaksima: voda za injekcije, 5%-tna otopina glukoze, 0,9%-tna otopina natrijevog klorida, 1%-tna otopina lidokaina (samo za intramuskularnu primjenu).

Kao i za sve parenteralne lijekove, prije upotrebe vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu zbog mogućih lebdećih čestica ili promjene boje. Otopina se smije koristiti samo ako je čista, bezbojna do svijetlo žućkasta i bez vidljivih čestica.

Priprema otopine za injekciju i infuziju

Intravenska infuzija

1 g cefotaksima otopiti u 40-50 ml odgovarajuće otopine.

2 g cefotaksima otopiti u 100 ml odgovarajuće otopine.

Intravenska injekcija

Za intravensku injekciju, 1 g cefotaksima treba otopiti u 4 ml vode za injekciju, a 2 g cefotaksima treba otopiti u 10 ml vode za injekciju.

Intramuskularna injekcija

Za intramuskularnu primjenu, 1 g cefotaksima se otapa u 4 ml vode za injekciju. Kako bi se spriječila bol od injekcije, lijek se može otopiti u istoj količini 1% -tne otopine lidokainklorida (samo kod odraslih). Otopinu lidokaina se ne smije primijeniti intravenski. Pažljivo pročitati uputu za izabrani lidokain.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MIP Pharma Croatia d.o.o.

Mihanovićeve 14

10 000 Zagreb

Hrvatska

Telefon: + 385 1 4828 703

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cefotaksim-MIP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-097894643

Cefotaksim-MIP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-208283394

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11.04.2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.05.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30.04.2024.