

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VALORAN 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

VALORAN 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila VALORAN 1 g vsebuje 1 g cefotaksima (v obliki natrijevega cefotaksimata).

Ena viala zdravila VALORAN 2 g vsebuje 2 g cefotaksima (v obliki natrijevega cefotaksimata).

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij.

V eni viali z 1 g praška za raztopino za injiciranje/infundiranje je približno 48 mg (2,09 mmol) natrija.

V eni viali z 2 g praška za raztopino za injiciranje/infundiranje je približno 96 mg (4,18 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bel ali rahlo rumen, po rekonstituciji z vodo za injekcije pa nastane raztopina slamnate barve. Kakršna koli razlika v intenzivnosti barve sveže pripravljene raztopine ne pomeni spremenjene učinkovitosti raztopine ali varnosti njene uporabe.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hude okužbe, ki jih povzročajo za cefotaksim občutljivi patogeni (glejte poglavje 5.1):

- okužbe dihal,
- okužbe ušes, nosu in grla,
- okužbe ledvic in sečil,
- okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe kosti in sklepov,
- genitalne okužbe, vključno z gonorejo,
- okužbe v trebušni votlini (vključno s peritonitisom),
- meningitis,
- lymska borelioza (še posebej II. in III. stadij),
- sepsa,
- endokarditis.

Perioperativna profilaksa pri bolnikih s povečanim tveganjem za okužbe.

Pri uporabi cefotaksima je potrebno upoštevati uradne lokalne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Mladostniki in otroci, starejši od 12 let

Klinične izkušnje kažejo, da je cefotaksim pri hudih in zapletenih okužbah potrebno dajati intravensko. Odrasli in otroci, starejši od 12 let, običajno dobivajo 1 g do 2 g cefotaksima vsakih 12 ur. V hudih primerih lahko odmerek povečamo na največ 12 g. Dnevni odmerek do 6 g lahko razdelimo na vsaj dva enkratna odmerka vsakih 12 ur. Večje dnevne odmerke je potrebno razdeliti na vsaj 3 do 4 enkratne odmerke vsakih 8 ali 6 ur.

Naslednja preglednica prikazuje režime odmerjanja:

Vrsta okužbe	Enkratni odmerek cefotaksima	Interval odmerjanja	Dnevni odmerek cefotaksima
Tipične okužbe, pri katerih je zaznan občutljiv patogen, ali obstaja sum na takšen patogen	1 g	12 ur	2 g
Okužbe, pri katerih so zaznani različni patogeni, ki so zelo občutljivi ali srednje občutljivi, ali obstaja sum na takšne patogene	2 g	12 ur	4 g
Nejasne bakterijske okužbe, ki jih ni mogoče lokalizirati, kot tudi okužbe, ki so življenjsko nevarne za bolnika	2-3 g	8 ur do največ 6 ur do največ 4 ur	6 g do največ 8 g do največ 12 g

Pediatrična populacija

Dojenčkom in otrokom, do 12. leta starosti dajemo 50 mg do 100 mg cefotaksima (do največ 150 mg) na kilogram telesne mase na dan (odvisno od resnosti okužbe), ki ga razdelimo v enake enkratne odmerke in jih dajemo v intervalih na 12 (do 6) ur.

V posameznih primerih, še posebej pri okužbah, ki ogrožajo življenje, bo dnevni odmerek lahko potrebno povečati na 200 mg cefotaksima na kilogram telesne mase.

Nedonošenčkom se ne sme dajati odmerkov, večjih od 50 mg cefotaksima na kilogram telesne mase na dan, saj je potrebno upoštevati nezrelost njihovih ledvic in ledvičnega delovanja.

Posebna priporočila za odmerjanje

Gonoreja

Za zdravljenje gonoreje pri odraslih damo 0,5 g cefotaksima intramuskularno v enkratnem odmerku. Pri manj občutljivih patogenih je lahko potrebno odmerek povečati. Pred začetkom zdravljenja je bolnika potrebno testirati na sifilis.

Perioperativna profilaksa okužb

Priporočen odmerek pri perioperativni profilaksi okužb je 1 g do 2 g cefotaksima 30 do 60 min pred operacijo. Glede na stopnjo tveganja za okužbo lahko enak odmerek ponovimo.

Lymška borelioz

Dnevni odmerek je 6 g cefotaksima (14 do 21 dni). Dnevni odmerek je običajno razdeljen na 3 odmerke (2 g cefotaksima trikrat na dan), v nekaterih primerih pa je bil razdeljen na 2 odmerka (3 g cefotaksima dvakrat na dan). Ta priporočila za odmerjanje niso oblikovana na podlagi kontroliranih kliničnih preskušanjih, temveč na opazovanju posameznih primerov.

Kombinirano zdravljenje

Kombinirano zdravljenje s cefotaksimom in aminoglikozidi brez antibiograma je indicirano pri hudih okužbah, ki ogrožajo življenje. Pri dajanju cefotaksima v kombinaciji z aminoglikozidi je potrebno spremljati delovanje ledvic.

V primeru okužb, ki jih povzroči *Pseudomonas aeruginosa*, je lahko indicirano tudi kombinirano zdravljenje z drugimi antibiotiki, ki so učinkoviti proti *Pseudomonas*.

Za profilakso okužb pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom je lahko indicirano tudi kombinirano zdravljenje z drugimi ustreznimi antibiotiki.

Odmerjanje pri ledvični okvari:

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 10 ml/min je potrebno, po običajnem začetnem odmerku, vzdrževalni odmerek zmanjšati na polovico običajnega odmerka, interval odmerjanja pa se ne spremeni.

Bolniki na hemodializi dobivajo 1 g do 2 g cefotaksima na dan, odvisno od resnosti okužbe. Na dan hemodialize je cefotaksim potrebno dati po dializi.

Bolniki na peritonealni dializi dobivajo 1 g do 2 g cefotaksima na dan, odvisno od resnosti okužbe. Cefotaksim se ne izloča s peritonealno dializo.

Način uporabe

Intravensko injiciranje

Za intravensko injiciranje raztopimo 1 g cefotaksima v najmanj 4 ml vode za injekcije, 2 g cefotaksima pa v najmanj 10 ml vode za injekcije. Nato raztopino injiciramo neposredno v veno 3 do 5 minut.

Pri hitrem injiciranju v centralno veno preko centralnega venskega katetra (CVC - *central venous catheter*) so opazili možno življenje ogrožajočo aritmijo (glejte tudi poglavje 4.4).

Intravensko infundiranje

Za kratkotrajno intravensko infuzijo raztopimo 1 g ali 2 g cefotaksima v 40 ml do 50 ml vode za injekcije ali kompatibilne raztopine za infundiranje in ga intravensko infundiramo približno 20 min. Za dolgotrajno intravensko infuzijo raztopimo 2 g cefotaksima v 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali raztopine glukoze in ga intravensko infundiramo 50 do 60 min. Uporabimo lahko tudi drugo kompatibilno raztopino za infundiranje (npr. raztopino natrijevega laktata, Ringerjevo raztopino).

Intramuskularno injiciranje

Za intramuskularno injiciranje raztopimo 1 g cefotaksima v 4 ml vode za injekcije. Nato injiciramo globoko v glutealno mišico. Za preprečevanje bolečine med intramuskularnim injiciranjem lahko raztopimo 1 g cefotaksima v 4 ml 1 % raztopine lidokaina. Take raztopine ne smemo injicirati intravaskularno, saj lahko intravaskularno dajanje lidokaina povzroči nemir, tahikardijo, nenormalno prevodnost, kot tudi bruhanje in konvulzije. Cefotaksima, pripravljenega z lidokainom, ne smemo dajati otrokom, mlajšim od 30 mesecev. Pri pripravi take raztopine je potrebno upoštevati navodilo za uporabo zdravila, ki vsebuje lidokain.

Priporočeno je, da ne injiciramo več kot 4 ml zdravila na eno stran. Če je dnevni odmerek večji od 2 g cefotaksima ali če cefotaksim injiciramo pogosteje kot dvakrat na dan, je priporočena uporaba intravenske injekcije.

Trajanje zdravljenja je odvisno od poteka bolezni.

Zdravila VALORAN 2 g se ne sme dati intramuskularno.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zaradi tveganja za anafilaktični šok je zdravilo VALORAN kontraindicirano v primeru predhodno znanih takojšnih preobčutljivostnih reakcij ali hudih preobčutljivostnih reakcij na cefotaksim ali druge cefalosporine, pa tudi pri anafilaktičnih reakcijah na peniciline ali druge betalaktamske antibiotike. Uporaba cefotaksima, mešanega z lidokainom, za intramuskularno injiciranje ni indicirana pri otrocih, mlajših od 30 mesecev. Pri pripravi raztopine je potrebno upoštevati navodilo za uporabo zdravila, ki vsebuje lidokain.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anafilaktične reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli cefotaksim, so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah (npr. angioedem, bronhospazem, anafilaksija, ki lahko vodi do šoka), tudi s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

V teh primerih je potrebno zdravljenje s cefotaksimom ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (npr. zdravljenje šoka).

Pred uporabo cefotaksima pri bolnikih s kakršno koli preobčutljivostjo na peniciline in druge betalaktamske antibiotike je potrebna posebna previdnost zaradi morebitne navzkrižne alergije (za kontraindikacije pri znanih preobčutljivostnih reakcijah glejte poglavje 4.3).

Cefotaksim je potrebno uporabljati posebej previdno tudi pri bolnikih z drugimi alergijskimi reakcijami (npr. seneni nahod ali bronhialna astma), saj je tveganje za resne preobčutljivostne reakcije pri teh bolnikih povečano.

Resne bulozne reakcije

V povezavi s cefotaksimom so poročali o hudih buloznih kožnih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je potrebno poučiti, da morajo pred nadaljevanjem zdravljenja nujno obvestiti svojega zdravnika, če se pojavijo reakcije na koži in/ali sluznici.

Bolezen, povezana s *Clostridium difficile* (npr. psevdomembranski kolitis)

Huda in vztrajna driska med zdravljenjem ali prvih nekaj tednov po zdravljenju lahko kaže na s *Clostridium difficile* povezano bolezen. Njena najhujša oblika, psevdomembranski kolitis, je lahko življenjsko nevarna. Diagnozo je možno potrditi z endoskopsko ali histološko preiskavo.

Pri sumu na psevdomembranski kolitis je zdravljenje s cefotaksimom potrebno nemudoma ukiniti in takoj uvesti ustrezno zdravljenje (npr. dajanje posebnih antibiotikov/kemoterapevtikov, ki so klinično dokazano učinkoviti). Bolniki ne smejo jemati zdravil, ki zavirajo peristaltiko. Zastajanje blata lahko pospeši s *Clostridium difficile* povezano bolezen.

Hematološke reakcije

Med zdravljenjem s cefotaksimom, zlasti v primeru dolgotrajnega zdravljenja, se lahko pojavijo levkopenija, nevtropenija in, redkeje, odpoved kostnega mozga, pancitopenija ali agranulocitoza. Med zdravljenjem, ki traja dlje od 7 do 10 dni, je zato potrebno opravljati preiskave krvi. V primeru spremembe v krvni sliki je potrebno premisliti o ukinitvi zdravljenja s cefotaksimom.

Poročali so o nekaj primerih ezinofilije ter trombocitopenije in hemolitične anemije, ki so po prekinitvi zdravljenja s cefotaksimom hitro minile (glejte tudi poglavje 4.8).

Encefalopatija

Betalaktamski antibiotiki, tudi cefotaksim, lahko povečajo tveganje za pojav encefalopatije, ki jo lahko spremljajo tudi konvulzije, zmedenost, motnje zavesti in motnje gibanja. To se lahko zgodi pri uporabi velikih odmerkov, v primeru prevelikega odmerjanja ali pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Bolnike je treba poučiti, da morajo o pojavu takšnih reakcij nemudoma obvestiti zdravnika. V primeru pojava konvulzij so indicirani običajni nujni ukrepi, zdravljenje s cefotaksimom pa je potrebno po oceni tveganj in koristi prekiniti.

Bolniki z ledvično insuficienco

Pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebno odmerek prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Cefotaksim je potrebno previdno dajati hkrati z aminoglikozidi, probenecidom ali drugimi nefrotoksičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Pri teh bolnikih ter pri starejših bolnikih in bolnikih z obstoječo disfunkcijo ledvic je treba spremljati delovanje ledvic.

Previdnost pri dajanju

Poročali so o življenjsko nevarnih srčnih aritmijah po hitrem intravenskem dajanju cefotaksima pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli cefotaksim prek centralnega venskega katetra. Potrebno je torej upoštevati priporočeno hitrost injiciranja (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje

Tako kot pri uporabi vseh antibiotikov lahko dajanje cefotaksima (še posebej med dolgotrajnejšim zdravljenjem) povzroči povečanje števila patogenov, ki so odporni na uporabljeno zdravilo. Bolnika je potrebno spremljati, če bi se pojavili znaki morebitne kasnejše ponovne okužbe s takšnimi patogeni. Kasnejše okužbe je potrebno ustrezno zdraviti.

Cefotaksim ni primeren za zdravljenje sifilisa.

Na voljo ni dovolj kliničnih izkušenj z uporabo cefotaksima pri okužbah s *Salmonella typhi*, *Paratyphi A* in *Paratyphi B*.

Vpliv na laboratorijske izvide

Tako kot pri drugih cefalosporinih je lahko tudi pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s cefotaksimom, Coombsov preizkus pozitiven. Ta pojav lahko spremeni tudi izid navzkrižnega preizkusa ujemanja krvi.

Izvid določanja glukoze v urinu z nespecifičnimi redukcijskimi reagenti je lahko lažno pozitiven. Do tega ne prihaja pri uporabi metode z glukoza-oksidozo.

Vsebnost natrija

Zdravilo VALORAN 1 g vsebuje približno 48 mg (2,09 mmol) natrija v eni viali, kar je enako 2,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo VALORAN 2 g vsebuje približno 96 mg (4,18 mmol) natrija v eni viali, kar je enako 4,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antibiotiki

Cefotaksima ne smemo dajati v kombinaciji z bakteriostatskimi antibiotiki (npr. s tetraciklini, z eritromicinom, kloramfenikolom ali s sulfonamidi), ker ima antagonistični učinek na antibakterijski učinek *in vitro*. Pri dajanju cefotaksima z aminoglikozidi lahko pride do sinergističnega učinka.

Zdravila za pospeševanje izločanja sečne kisline (urikozuriki)

Probenecid moti prenos cefotaksima skozi ledvične tubule, zaradi česar je izpostavljenost cefotaksimu povečana približno dvakrat in ledvični očistek zmanjšan na polovico pri terapevtskih odmerkih. Prilagoditev odmerka cefotaksima pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo zaradi velikega terapevtskega razpona cefotaksima ni potrebna. Prilagoditev odmerka pa je lahko indicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Aminoglikozidi in diuretiki

Pri dajanju cefotaksima v kombinaciji z zdravili, ki lahko potencialno škodujejo ledvicam (npr. aminoglikozidnimi antibiotiki, polimiksinom B in kolistinom) ali močnimi diuretiki (npr. furosemidom), moramo spremljati delovanje ledvic, saj lahko cefotaksim, tako kot drugi cefalosporini, poveča nefrotoksičnost navedenih učinkovin (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost uporabe cefotaksima med nosečnostjo ni dokazana.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja in razvoja. Vendar ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah ni.

Cefotaksim prehaja skozi placento. Cefotaksima zato med nosečnostjo ne smemo uporabljati, razen če je pričakovana korist večja od kakršnega koli možnega tveganja.

Dojenje

Cefotaksim se izloča v materino mleko.

Uporaba cefotaksima med dojenjem lahko učinkuje na črevesno floro dojenčka, lahko povzroči drisko, naselitev kvasovkam podobnih glivic in senzibilizacijo dojenčka.

Odločiti se je potrebno med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja s cefotaksimom. Pri tem je potrebno upoštevati koristi dojenja za dojenčka in koristi zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na dosedanje izkušnje cefotaksim v majhnih do srednje velikih odmerkih nima vpliva na sposobnost koncentracije in odzivanja.

Če se pojavijo kakršni koli neželeni učinki, kot sta vrtoglavost in encefalopatija (ki je lahko povezana s konvulzijami, zmedenostjo, motnjami zavesti in gibanja), je bolnikom potrebno odsvetovati vožnjo in upravljanje strojev (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

<i>Organski sistem</i>	<i>Zelo pogosti (≥ 1/10)</i>	<i>Pogosti (≥1/100 do <1/10)</i>	<i>Občasni (≥1/1,000 do <1/100)</i>	<i>Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)¹</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>				Superinfekcije (glejte poglavje 4.4), npr. ustna ali vaginalna kandidiaza
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			Granulocitopenija, levkocitopenija, eozinofilija, trombocitopenija	Odpoved kostnega mozga, pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			Jarisch- Herxheimerjeva reakcija ²	Anafilaktične reakcije, angioedem, bronhospazem, anafilaktični šok
<i>Bolezni živčevja</i>			Konvulzije (glejte poglavje 4.4)	Glavobol, vrtoglavost, encefalopatija ³ (glejte poglavje 4.4)
<i>Srčne bolezni</i>				Tahikardija, aritmija po hitri bolusni aplikaciji prek centralnega venskega katetra
<i>Bolezni prebavil</i>			Driska, izguba apetita	Navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, enterokolitis (tudi hemoragični), pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)

<i>Organski sistem</i>	<i>Zelo pogosti (≥ 1/10)</i>	<i>Pogosti (≥1/100 do <1/10)</i>	<i>Občasni (≥1/1,000 do <1/100)</i>	<i>Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)¹</i>
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			Povišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT, ASAT, LDH, gama-GT in/ali alkalne fosfataze) in/ali bilirubina ⁴	Hepatitis ¹ (možno z zlatenico)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			Izpuščaj, pruritus, urtikarija	Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutno generaliziran pustularni izpuščaj (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		Težave s sklepi (npr. otekanje)		
<i>Bolezni sečil</i>			Ledvična okvara/ povišane vrednosti kreatinina in sečnine (še posebej pri predpisovanju skupaj z aminoglikozidi)	Akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4), intersticijski nefritis
<i>Spošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Bolečina na mestu injiciranja, i.m. dajanje: zatrdlina		Povišana telesna temperatura, vnetne reakcije na mestu aplikacije, vključno s flebitisom/ tromboflebitisom	Občutek vročine in bruhanje pri hitrem intravenskem injiciranju

¹Izkušnje iz obdobja po prihodu zdravila na trg

²Pri zdravljenju okužb s spirohetami (npr. lymška borelioza) se lahko pojavi Jarisch-Herxheimerjeva reakcija s povišano telesno temperaturo, mrzlico, glavobolom in nelagodjem v sklepih. Po nekaj tednih zdravljenja lymške borelioze so poročali o enem ali večih naslednjih simptomih: kožni izpuščaj, srbenje, povišana telesna temperatura, levkopenija, povišane vrednosti jetrnih encimov, oteženo dihanje, nelagodje v sklepih. Ti simptomi delno sovpadajo s simptomi osnovne bolezni bolnikov, ki jih zdravimo.

³Betalaktamski antibiotiki, vključno s cefotaksimom, lahko, še posebej pri velikih odmerkih, v primeru prevelikega odmerjanja in pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, povečajo tveganje za pojav encefalopatije, ki jo lahko spremljajo ekscitacija osrednjega živčnega sistema, mioklonus, konvulzije, zmedenost, motnje zavesti in motnje gibanja.

⁴Povišane vrednosti jetrnih encimov ali bilirubina redko presežejo dvakratno zgornjo mejo normalnega območja in nakazujejo različne oblike poškodb jeter (običajno holestatske in brez simptomov).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno dajanje cefotaksima prekiniti in po potrebi uvesti ukrepe za pospeševanje izločanja. Cefotaksim se lahko izloči s hemodializo, peritonealna dializa pa je neučinkovita pri izločanju cefotaksima. Antidot ne obstaja.

Simptomi prevelikega odmerjanja

Ni poročil o primerih zelo hude zastrupitve pri ljudeh. Simptomi večinoma ustrezajo profilu neželenih učinkov. Uporaba betalaktamskih antibiotikov, vključno s cefotaksimom, je povezana s tveganjem za encefalopatijo, ki jo spremljajo ekscitacija osrednjega živčnega sistema, mioklonus, zmedenost, motnje zavesti, motnje gibanja in konvulzije. Uporaba velikih odmerkov, preveliko odmerjanje, zmanjšano delovanje ledvic, epilepsija in meningitis povečajo tveganje za pojav tega neželenega učinka.

Zdravljenje

Centralno povzročene konvulzije lahko zdravimo z diazepamom ali s fenobarbitalom, ne pa s fenitoinom. V primeru anafilaktične reakcije je potrebno uvesti običajne takojšnje ukrepe, če je mogoče ob pojavu prvih simptomov šoka. Sicer pa je priporočeno simptomatsko zdravljenje neželenih učinkov, ki ga uvedemo po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; drugi betalaktamski antibiotiki; cefalosporini tretje generacije, oznaka ATC: J01DD01.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja cefotaksima temelji na zaviranju sinteze bakterijske stene (v rastni fazi) s pomočjo blokiranja beljakovin, ki vežejo penicilin (PBPs - *penicillin binding proteins*), kot so na primer transpeptidaze. To povzroči baktericidni učinek.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je v osnovi odvisna od časa, v katerem je koncentracija učinkovine nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC - *minimum inhibitory concentration*) patogena.

Mehanizem odpornosti

Odpornost na cefotaksim lahko temelji na naslednjih mehanizmih:

- Inaktivacija z betalaktamazami: cefotaksim lahko hidrolizirajo določene betalaktamaze, še posebej betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBLs - *extended spectrum beta-lactamases*), ki so na primer prisotne v sevih *Escherichia coli* ali *Klebsiella pneumoniae*, ali pa konstitutivno nastale betalaktamaze vrste AmpC, na primer tiste, ki so bile zaznane v *Enterobacter cloacae*. Pri okužbah, ki jih povzročajo bakterije, ki imajo inducirano AmpC-betalaktamazo in so *in vitro* občutljive na cefotaksim, obstaja tveganje, da bodo med zdravljenjem okužbe izbrani mutanti s konstitutivnim (aktiviranim) nastajanjem betalaktamaz vrste AmpC.

- Zmanjšana afiniteta beljakovin, ki vežejo penicilin (PBPs), za cefotaksim: pridobljeno odpornost na pnevmokoke in druge streptokoke povzročijo spremembe v obstoječih beljakovinah, ki vežejo penicilin. Te spremembe so posledica mutacije. Proti meticilinu (oksacilinu) odporne stafilokoke pa povzročajo nastajanje dodatne beljakovine, ki veže penicilin (PBP), z zmanjšano afiniteto za cefotaksim.
 - Zaradi nezadostnega prehajanja cefotaksima skozi zunanjo celično steno lahko pri gram-negativnih bakterijah pride do nezadostnega zaviranja delovanja beljakovin, ki vežejo penicilin.
 - Zaradi iztočnih membranskih črpalk, cefotaksim prehaja iz celic z aktivnim transportom.
- Popolna navzkrižna odpornost obstaja med cefotaksimom in ceftriaksonom ter delno med cefotaksimom in drugimi penicilini in cefalosporini.

Mejne vrednosti

Testiranje cefotaksima se izvaja z uporabo običajnih serij razredčitev. Določili so naslednje minimalne inhibitorne koncentracije za občutljive in odporne patogene:

Mejne vrednosti po EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Patogen	Občutljivi	Odporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	1	1
<i>Streptococcus</i> spp. (skupine 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
Mejne vrednosti za nespecifične vrste ³ *	≤ 1 mg/l ³	> 2 mg/l ³

¹Na občutljivost bakterij *Staphylococcus* spp. je sklepati iz občutljivosti za oksacilin ali cefoksitin. Na meticilin (oksacilin) odporne stafilokoke se uvršča med odporne patogene ne glede na rezultate testiranja.

²Na občutljivost bakterij *Streptococcus* spp. (skupine A, B, C, G) je sklepati iz občutljivosti na penicilin G.

³Vrednosti pri dnevni intravenski odmerki 3 x 1 g in največjem dnevni odmerku, ki znaša najmanj 3 x 2 g.

*Temelji večinoma na serumski farmakokinetiki.

Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah razlikuje geografsko in s časom, zato so zaželeni podatki o lokalni odpornosti, še zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost cefotaksima vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb, je potrebno poiskati nasvet strokovnjaka.

Pogosto občutljive vrste

Grampozitivni aerobi

Staphylococcus aureus (občutljiv za meticilin)

Streptococcus agalactiae^o

Streptococcus pneumoniae (vključno s sevi, odpornimi na penicilin)

Streptococcus pyogenes

Gramnegativni aerobi

Borrelia burgdorferi^o

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca%

Moraxella catarrhalis^o

Neisseria gonorrhoeae^o

Neisseria meningitidis^o

Proteus mirabilis%

Proteus vulgaris^o

Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost

Grampozitivni aerobi

Staphylococcus aureus∃

Staphylococcus epidermidis+

Staphylococcus haemolyticus+

Staphylococcus hominis+

Gramnegativni aerobi

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli%

Klebsiella pneumoniae%

Morganella morganii

Serratia marcescens

Anaerobi

Bacteroides fragilis

Inherentno odporni mikroorganizmi

Grampozitivni aerobi

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (methicillin resistant)

Gramnegativni aerobi

Acinetobacter spp.

Legionella pneumophila

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Clostridium difficile

Drugi

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Treponema pallidum

^oOb objavi te preglednice niso obstajali aktualni podatki. Podatki iz primarne literature, standardne reference in terapevtske smernice predvidevajo občutljivost bakterij.

+V najmanj enem območju je stopnja odpornosti nad 50 %.

%Sevi, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL), so vedno odporni.

∃V ambulantnem okolju je stopnja odpornosti < 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cefotaksim dajemo parenteralno. Po intravenski injekciji 1 g cefotaksima so bile serumske koncentracije približno 81-102 mg/l po 5 minutah in 46 mg/l po 15 minutah. 8 minut po intravenski injekciji 2 g cefotaksima so bile serumske koncentracije 167-214 mg/l.

Po intramuskularnem dajanju je največja serumska koncentracija (približno 20 mg/l po 1 g cefotaksima) dosežena v 30 minutah.

Porazdelitev

Cefotaksim dobro prodira v različna tkiva. Prehaja skozi placento in v tkivih ploda dosega velike koncentracije (do 6 mg/kg). V materino mleko se izločajo le majhne količine cefotaksima (koncentracije v materinem mleku: 0,4 mg/l po 2 g cefotaksima).

Ko so možganske ovojnice vnete, cefotaksim in deacetyl-cefotaksim prehajata krvno-možgansko bariero in dosežeta terapevtsko učinkovite koncentracije (npr. pri okužbah, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije in pnevmokoki).

Navidezni volumen porazdelitve cefotaksima je 21-37 l. Vezava cefotaksima na plazemske beljakovine je približno 25-40 %.

Biotransformacija

Pri ljudeh se cefotaksim obširno presnovi. Po parenteralni aplikaciji se približno 15-25 % odmerka izloči v obliki O-deacetyl-cefotaksima. Presnovek ima dobro antibakterijsko delovanje proti različnim vrstam patogenov.

Poleg O-deacetyl-cefotaksima obstajata še dva neaktivna laktona. Deacetyl-cefotaksim proizvaja lakton v obliki intermediata, ki ga ni mogoče zaznati v urinu ali plazmi, ker se hitro pretvori v stereoizomere laktona z odprtim obročem (betalaktamski obroč). Tudi ti se izločajo z urinom.

Izločanje

Večina cefotaksima in deacetyl-cefotaksima se izloči skozi ledvice. Manjši del (približno 2 %) se izloči z žolčem. Z urinom se v roku 6 ur izloči 40-60 % odmerka v obliki nespremenjenega cefotaksima, 20 % odmerka pa kot deacetyl-cefotaksim. Po intravenski aplikaciji radioaktivno označenega cefotaksima ga je bilo v urinu zaznanega več kot 80 %. 50-60 % tega deleža je bilo nespremenjenega cefotaksima, ostalo pa so bili trije presnovki.

Skupni očistek cefotaksima je 240-390 ml/min, ledvični očistek pa 130-150 ml/min.

Serumski razpolovni čas cefotaksima je približno 50-80 minut. Pri starejših bolnikih je razpolovni čas 120-150 minut.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina 3-10 ml/min) je lahko razpolovni čas cefotaksima daljši (2,5-10 ur).

Pod temi pogoji se le majhen del cefotaksima kopiči, v nasprotju z aktivnim in neaktivnimi presnovki. Tako cefotaksim kot deacetyl-cefotaksim se iz krvi, v večini primerov, izločata s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Cefotaksim ima zelo majhno toksičnost. Intravenska LD₅₀ se pri poskusih na živalih razlikuje glede na živalsko vrsto. Pri miših in podganah znaša od 9 g/kg do 11 g/kg telesne mase. Subkutana LD₅₀ je pri 7 dni starih miših in podganah znašala 6,1 g/kg do 7,4 g/kg telesne mase, pri mišjih samicah pa 18,7 g/kg telesne mase.

Mutageni potencial

In vivo študije na kostnem mozgu podgan in miši niso pokazale mutagenega potenciala cefotaksima.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Cefotaksim prehaja skozi placento. Po intravenski aplikaciji 1 g cefotaksima med porodom so bile izmerjene vrednosti cefotaksima v serumu popkovine 14 µg/ml v prvih 90 minutah po aplikaciji, nato pa so se znižale na približno 2,5 µg/ml do konca druge ure po aplikaciji. Največje koncentracije cefotaksima v amnijski tekočini so bile 6,9 µg/ml in so bile dosežene po 3-4 urah. Ta vrednost presega MIC za večino gramnegativnih patogenov.

Študije na miših in podganah niso pokazale nobenih škodljivih učinkov cefotaksima. Plodnost izpostavljenih živali ni bila okvarjena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Cefotaksim ni kompatibilen z:

- raztopino natrijevega hidrogenkarbonata,
- raztopinami za infundiranje s pH, višjim od 7,
- aminoglikozidi.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 4.2.

Inkompatibilnosti z drugimi antibiotiki in kemoterapevtiki

Zaradi fizikalno-kemijske inkompatibilnosti z vsemi aminoglikozidi se cefotaksima ne sme dajati z injekcijo ali raztopino za infundiranje, ki vsebuje aminoglikozide. Antibiotika moramo dati prek dveh različnih injekcij/infuzijskih sistemov in na različni mesti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Rekonstituirana raztopina

24 ur

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo (po rekonstituciji) sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2-8°C. Z mikrobiološkega vidika pa je potrebno pripravljeno raztopino uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije zdravila izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če pripravljene raztopine ne uporabimo takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

Cefotaksim je kompatibilen tudi z 1 % lidokainom, vendar je potrebno uporabiti sveže pripravljene raztopine.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Viala shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana raztopina

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo VALORAN 1 g je na voljo v prozornih vialah iz stekla tipa I z nominalno prostornino 10 ml, zatesnjenih z gumijastim zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko.

Zdravilo VALORAN 2 g je na voljo v prozornih vialah iz stekla tipa I z nominalno prostornino 15 ml, zatesnjenih z gumijastim zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko.

Viale so v škatlah z 1, 10, 50 ali 100 vialami in navodilom za uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kompatibilnost

Cefotaksim je kompatibilen z:

- 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida;
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze;
- Ringerjevim laktatom;
- 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida + 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze;
- 10 mg/ml raztopino lidokaina.

Cefotaksim je kompatibilen tudi z raztopino metronidazola (500 mg/100 ml). Pri shranjevanju v hladilniku (2-8 °C) obe zdravili ohranita učinkovitost do 24 ur.

Pri rekonstituciji zdravila je potrebno uporabiti aseptično tehniko.

Rekonstituirano raztopino je potrebno uporabiti takoj po pripravi.

Priprava raztopine za injiciranje/infundiranje

Zdravilo VALORAN 1 g

Za intramuskularno injekcijo raztopimo 1 g cefotaksima v 4 ml vode za injekcije ali 1 % raztopini lidokaina.

Za intravensko injekcijo raztopimo 1 g cefotaksima v vsaj 4 ml vode za injekcije.

Za kratkotrajno intravensko infuzijo raztopimo 1 g cefotaksima v 40 ml do 50 ml vode za injekcije ali kompatibilne raztopine za infundiranje.

Zdravilo VALORAN 2 g

Za intravensko injekcijo raztopimo 2 g cefotaksima v vsaj 10 ml vode za injekcije.

Za kratkotrajno intravensko infuzijo raztopimo 2 g cefotaksima v 40 ml do 50 ml vode za injekcije ali kompatibilne raztopine za infundiranje.

Za dolgotrajno intravensko infuzijo raztopimo 2 g cefotaksima v 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali raztopine glukoze ali druge kompatibilne raztopine za infundiranje (npr. raztopini natrijevega laktata, Ringerjevi raztopini).

Zdravila VALORAN 2 g ne smemo dati intramuskularno.

Neuporabljeno rezidualno raztopino, ki vsebuje antibiotik, kot tudi ves material, ki je bil uporabljen za aplikacijo, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street,

3011 Limassol,

Ciper

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02561/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 3. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 11. 2023