

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cefotaksim Apta 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Cefotaksim Apta 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cefotaksim Apta 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 1 g cefotaksima v obliki natrijevega cefotaksimata (1,048 g).

Cefotaksim Apta 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 2 g cefotaksima v obliki natrijevega cefotaksimata (2,096 g).

Zdravilo vsebuje natrij:

V eni viali z 1 g praška za raztopino za injiciranje je 48,2 mg natrija.

V eni viali z 2 g praška za raztopino za injiciranje je 96,4 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bel ali svetlo rumen.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Terapevtske indikacije so omejene na:

- zdravljenje hudih okužb, ki jih povzročajo mikroorganizmi, občutljivi na cefotaksim, zlasti septikemije, endokarditisa in meningitisa (izključujoč primere, ki jih povzroča *Listeria monocytogenes*);
- profilaktično uporabo pri bolnikih pred endoskopsko resekcijo prostate.

Terapevtske indikacije temeljijo na protibakterijskemu delovanju in farmakokinetičnih značilnostih cefotaksima, ob upoštevanju kliničnih študij s cefotaksimom in mesta tega antibiotika v spektru protibakterijskih zdravil, ki so trenutno na voljo.

Upoštevati je treba uradna priporočila za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki z normalnim delovanjem ledvic

Odrasli

Običajni odmerek je 3 g na dan; odmerek je mogoče povečati do 12 g, odvisno od izrazitosti okužbe.

Pri okužbah sečil lahko zadošča odmerjanje 2 g na dan.

Profilaksa pred endoskopsko resekcijo prostate: 1 g intravensko ob indukciji anestezije.

Meningitis: od 200 do 300 mg/kg na dan. Učinkovitost in prenašanje odmerkov nad 24 g na dan nista ugotovljena.

Pnevmokokni meningitis v prvih 48–72 urah:

- od 50 do 75 mg/kg v 20-minutni intravenski infuziji na 6 ur (kar ustreza 200 do 300 mg/kg na dan),
- potem pa 15 mg/kg vankomicina v 60-minutni intravenski infuziji (kar ustreza 60 mg/kg na dan) v prisotnosti znakov, ki nakazujejo hudo bolezen, ali v prisotnosti dejavnikov tveganja za zmanjšano občutljivost pnevmokokov na penicilin.

Ta shema odmerjanja se nadaljuje po preteku 48–72 ur odvisno od MIK izoliranega seva pnevmokokov.

Otroci, dojenčki in donošeni novorojenčki

Običajni odmerek je 50 mg/kg na dan intravensko, razdeljen v tri posamezne odmerke; odmerjanje je mogoče povečati do 200 mg/kg na dan, odvisno od izrazitosti okužbe.

Dojenčki, starejši od 3 mesecev, in otroci:

Pnevmokokni meningitis v prvih 48 do 72 urah:

- od 50 do 75 mg/kg v 20-minutni intravenski infuziji na 6 ur (kar ustreza 200 do 300 mg/kg na dan),
- potem pa 15 mg/kg vankomicina v 60-minutni intravenski infuziji (kar ustreza 60 mg/kg na dan).

Ta shema odmerjanja se nadaljuje po preteku 48–72 ur odvisno od MIK izoliranega seva pnevmokokov.

Nedonošenčki

50 mg/kg na dan intravensko v dveh ločenih injekcijah; odmerjanje je mogoče povečati do 100 mg/kg na dan, odvisno od izrazitosti okužbe.

Bolniki z insuficienco ledvic

- Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 5 ml/min ostane posamični odmerek enak kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Bolnikom z očistkom kreatinina ≤ 5 ml/min je treba posamični odmerek prepoloviti.
- Pri odraslih bolnikih na hemodializi intravenska injekcija 1 g na koncu vsake dialize in s ponavljanjem na 24 ur zadošča za učinkovito zdravljenje večine okužb.

Način uporabe

Intramuskularna uporaba

Globoka injekcija v polno mišično maso.

Intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje)

Za intermitentno intravensko injiciranje je pripravljeno raztopino treba injicirati v roku 3 do 5 minut, infundiranje pa naj traja 20 do 60 minut.

Med spremljanjem v obdobju po prihodu zdravil s cefotaksimom na trg so poročali o možni življenjsko ogrožajoči aritmiji pri zelo majhnem številu bolnikov, ki so prejeli cefotaksim v obliki hitre intravenske aplikacije preko centralnega venskega katetra (glejte poglavje 4.4).

Pri otrocih je intravenska uporaba prednostni način dajanja zdravila.

Cefotaksima in aminoglikozidov se ne sme mešati v isti injekcijski brizgi ali tekočinah za perfuzijo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Med penicilini in cefalosporini lahko pride do pojava navzkrižnih alergijskih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Za farmacevtske oblike, ki vsebujejo lidokain:

- preobčutljivost na lidokain ali druge lokalne amidne anestetike v anamnezi,
- pri bolnikih s srčnim blokom, pri katerih srčni ritem ni ustrezno urejen,
- pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem,
- intravenska uporaba,
- pri otrocih, starih manj kot 30 mesecev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cefotaksim lahko tako kot drugi antibiotiki zlasti med podaljšanim zdravljenjem povzroči preveliko rast neobčutljivih mikroorganizmov. Bolnikovo stanje je nujno treba ponovno oceniti. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

Anafilaktične reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli cefotaksim, so poročali o resnih, tudi usodnih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavji 4.3. in 4.8)

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje ukiniti.

Uporaba cefotaksima je absolutno kontraindicirana pri osebah, ki imajo v anamnezi takojšnjo preobčutljivost na cefalosporine.

Zaradi navzkrižne alergije na peniciline in cefalosporine je treba slednje uporabljati skrajno previdno pri osebah, ki so občutljive na penicilin.

Resne bulozne reakcije

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

Na s *Clostridium difficile* povezano bolezen lahko kaže driska, zlasti huda in/ali trajna, ki se pojavi med zdravljenjem ali prvih nekaj tednov po zdravljenju. S *Clostridium difficile* povezana bolezen je lahko blaga do življenjsko nevarna, njena najhujša oblika je psevdomembranski kolitis.

Diagnozo tega redkega stanja, ki je lahko usodno, je možno potrditi z endoskopsko ali histološko preiskavo.

Kot možno diagnozo ga je treba upoštevati pri bolnikih, pri katerih se med jemanjem cefotaksima ali po njem pojavi driska.

Pri sumu na psevdomembranski kolitis je treba cefotaksim nemudoma ukiniti in brez odlašanja uvesti ustrezno specifično antibiotično zdravljenje.

Razvoj s *Clostridium difficile* povezane bolezni lahko pospeši zastajanje blata.

Bolniki ne smejo jemati zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Hematološke reakcije

Med zdravljenjem s cefotaksimom, zlasti v primeru dolgotrajnega zdravljenja, se lahko pojavijo levkopenija, nevtropenija in, redkeje, agranulocitoza. Med zdravljenjem, ki traja dlje od 7 do 10 dni, je treba spremljati število belih krvničk in ob pojavu nevtropenije zdravljenje ukiniti.

Poročali so o nekaj primerih eozinofilije in trombocitopenije, ki sta po prekinitvi zdravljenja hitro minili. Poročali so še o primerih hemolitične anemije (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z insuficienco ledvic

Odmerek je treba spremeniti na podlagi izračunanega kreatininskega očistka (glejte poglavje 4.2).

Cefotaksim je treba 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 okvaro ledvic je treba spremljati delovanje ledvic.

Nevrotoksičnost

Veliki odmerki betalaktamskih antibiotikov, tudi cefotaksima, lahko zlasti pri bolnikih z insuficienco ledvic povzročijo encefalopatijo (npr. motnje zavesti, nenormalne gibe in konvulzije) (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba poučiti, da morajo pred nadaljevanjem zdravljenja o pojavu takšnih reakcij nemudoma obvestiti zdravnika.

Previdnost pri dajanju

Med spremljanjem v obdobju po prihodu zdravila na trg so o življenjsko nevarni aritmiji med hitrim intravenskim dajanjem cefotaksima poročali pri zelo malo bolnikih, ki so prejeli cefotaksim skozi centralni venski kateter. Upoštevati je treba priporočeno trajanje injiciranja ali infundiranja (glejte poglavje 4.2).

Za kontraindikacije za oblike, ki vsebujejo lidokain, glejte poglavje 4.3.

Vpliv na laboratorijske izvide

Tako kot pri drugih cefalosporinih so tudi pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili s cefotaksimom, poročali o lažno pozitivnem Coombsovem preizkusu. Ta pojav lahko spremeni izvid navzkrižnega preizkusa ujemanja krvi.

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

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 2,1 mmol (48,2 mg) natrija na vialo, kar je enako 2,41 % priporočenega 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

Urikozuriki: Probenecid moti prenos cefalosporinov skozi ledvične tubule, zato je povečana izpostavljenost cefotaksimu za približno 2-krat in zmanjšuje ledvični očistek na približno polovico terapevtskih odmerkov. Prilagoditev odmerka cefotaksima pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo zaradi velikega terapevtskega okna ni potrebna. Pri bolnikih z okvaro ledvic je lahko potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.4. in 4.2).

Aminoglikozidni antibiotiki in diuretiki: Cefotaksim lahko tako kot drugi cefalosporini poveča nefrotoksične učinke nefrotoksičnih zdravil, kot so aminoglikozidi ali močni diuretiki (npr. furosemid). Pri teh bolnikih je potrebnospremljanje ledvičnega delovanja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost cefotaksima med nosečnostjo ni dokazana.

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

Cefotaksim prehaja skozi placento. Uporaba cefotaksima je med nosečnostjo upravičena le, če je pričakovana korist zdravljenja večja od možnega tveganja.

Dojenje

Cefotaksim se izloča v materino mleko.

Učinkov na črevesno fiziološko floro dojenčka, katerih posledice so lahko driska, naselitev kvasovkam podobnih glivic in senzibilizacija, ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni podatkov, ki bi kazali, da cefotaksim neposredno zmanjša sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Veliki odmerki lahko zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic povzročijo

encefalopatijo (npr. motnje zavesti, nenormalne gibe in konvulzije) (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba odsvetovati vožnjo in upravljanje strojev, če se pojavijo opisani simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*
Infekcijske in parazitske bolezni			superinfekcija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, eozinofilija, trombocitopenija	nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema		Jarisch-Herxheimerjeva reakcija	anafilaktične reakcije, angioedem, bronhospazem, anafilaktični šok
Bolezni živčevja		konvulzije (glejte poglavje 4.4)	glavobol, omotica, encefalopatija (npr. motnje zavesti, nenormalni gibi) (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni			aritmija po hitri bolusni infuziji skozi centralni venski kateter
Bolezni prebavil		driska	navzea, bruhanje, trebušna bolečina, psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečanje koncentracij jetrnih encimov (ALT, AST, LDH, gama-GT in/ali alkalne fosfataze) in/ali bilirubina	hepatitis* (včasih z zlatenico)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus, urtikarija	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil		zmanjšano delovanje ledvic/povečanje koncentracije kreatinina (zlasti pri sočasnem predpisovanju z aminoglikozidi)	intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>oblike za intramuskularno dajanje: bolečina na mestu vboda</i>	zvišana telesna temperatura, vnetne reakcije na mestu vboda, tudi flebitis/tromboflebitis	<i>oblike za intramuskularno dajanje (v primeru, da uporabljeno topilo vsebuje lidokain): sistemske reakcije na lidokain</i>

* izkušnje v obdobju po prihodu zdravila na trg

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija

Prve dni zdravljenja borelioze se lahko pojavi Jarisch-Herxheimerjeva reakcija.

Po večtedenskem zdravljenju borelioze so poročali o pojavu enega ali več naslednjih simptomov: kožnem izpuščaju, srbenju, zvišani telesni temperaturi, levkopeniji, povečanju koncentracij jetrnih encimov, oteženem dihanju in nelagodju v sklepih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opazili so povečanje koncentracij jetrnih encimov (ALT, AST, LDH, gama-GT in/ali alkalne fosfataze) in/ali bilirubina. Odstopanja laboratorijskih vrednosti lahko redko presežejo dvakratno zgornjo mejo normalne vrednosti in povzročijo poškodbo jeter, običajno s holestatičnim vzorcem in pogosto asimptomatsko.

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

Simptomi, ki se pojavijo po prevelikem odmerku, se večinoma ujemajo s profilom neželenih učinkov. Dajanje velikih odmerkov betalaktamskih antibiotikov, vključno s cefotaksimom, lahko povzroči reverzibilno encefalopatijo. Po vnosu prevelikega odmerka je treba cefotaksim ukiniti in uvesti podporno zdravljenje, ki zajema ukrepe za pospešitev izločanja zdravila in simptomatsko zdravljenje neželenih učinkov (npr. konvulzij). Ni specifičnega antidota. Koncentracijo cefotaksima v serumu je možno zmanjšati s hemodializo ali peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, cefalosporini tretje generacije, oznaka ATC: J01DD01

Mejni vrednosti, ki ločita občutljive seve od srednje občutljivih in srednje občutljive od odpornih (rezistentnih):

S ≤ 4 mg/l in R > 32 mg/l

MIK za pnevmokoke: S ≤ 0,5 mg/l in R > 2 mg/l (parenteralna uporaba)

Prevalenca pridobljene odpornosti (rezistence) se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom. Zato so zaželeno lokalne informacije o prevalenci odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Te informacije dajejo le orientacijo o verjetnosti občutljivosti bakterijskih sevov za ta antibiotik.

<u>ODPORNE VRSTE</u>	
Grampozitivni aerobi	
Enterokoki	

<i>Listeria spp.</i> <i>Staphylococcus methi-R</i> * Gramnegativni aerobi <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaerobi <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i>	
---	--

* Pogostnost odpornosti proti metilicinu je približno 30 do 50 % vseh stafilokokov; odpornost je najpogostejša v bolnišničnem okolju.

Občutljivost bakterij

V tabeli so navedeni deleži občutljivih sevov bakterij, ki so primarno občutljive za ceftriakson, v zadnjem času v Sloveniji in/ali v Evropi. Podatki za posamezne evropske države so navedeni v primerih, ko podatki za vso Evropo ali za Slovenijo niso dostopni, verjetno pa je, da je občutljivost v Sloveniji podobna navedeni.

Bakterija	Kužnina	Geografsko področje /leto	Delež občutljivih sevov (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> , občutljiv za metilicilin ¹	sterilne kužnine	Slovenija/2010	88
Koagulazno negativni stafilokoki, občutljivost za metilicilin ¹	vse kužnine	Švica/2007	41
<i>Streptococcus agalactiae</i>	sterilne kužnine	Francija/2007-10	100
Alfa-hemolitični streptokoki	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	92 ²
<i>Streptococcus pyogenes</i>	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	100 ^{2,3}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	sterilne kužnine	Slovenija/2010	100 (95 ⁴)
<i>Escherichia coli</i>	sterilne kužnine	Slovenija/2020	93
<i>Escherichia coli</i>	seč	Slovenija/2009	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	sterilne kužnine	Slovenija/2010	78
<i>Proteus mirabilis</i>	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	92 ^{2,3}
Indol pozitivni <i>Proteus spp.</i>	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	90 ^{2,3}
<i>Serratia spp.</i>	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	91 ^{2,3}
<i>Citrobacter spp.</i>	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	75 ^{2,3}
<i>Enterobacter spp.</i>	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	72 ^{2,3}
<i>Samonella spp.</i>	vse kužnine	Evropa, Severna in Južna Amerika/2005-6	98
<i>Shigella sonnei</i>	koprokultura	Belgija/1990-2007	100 ^{2,5}
<i>Haemophilus influenzae</i>	sterilne kužnine	Slovenija/2000-8	100
<i>Moraxella catarrhalis</i>	vse kužnine	Evropa/2008-9	100
<i>Neisseria meningitidis</i>	sterilne kužnine	Slovenija/2004-7	98
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	vse kužnine	Slovenija/2010	100 ^{2,6}

¹ občutljivost na meticilin je merilo za občutljivost na beta-laktamske antibiotike

² gre za občutljivost na ceftriakson, občutljivost na cefotaksim je primerljiva

³ evropski sevi nekoliko bolj občutljivi od povprečja

⁴ v oklepaju je naveden delež občutljivih ob upoštevanju občutljivostne mejne vrednosti za meningitis

⁵ možna odpornost, a izjemno redka

⁶ tudi v Evropi vključno s Slovenijo opisani posamezni manj občutljivi sevi

Enterokoki za cefalosporine vključno s cefotaksimom niso občutljivi.

Za cefotaksim so občutljivi *Propionibacterium acnes*, aktinomycete, nekateri klostridiji in nokardije.

Med po Gramu pozitivnimi bacili cefotaksim ne deluje na listerije.

Cefotaksim ni klinično učinkovit proti *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*,

Stenotrophomonas maltophilia, *Burkholderia cepacia* in nekaterim drugim nefermentativnim po Gramu negativnim bacilom.

Ceftriakson ne deluje na po Gramu negativne anaerobne bacile skupine *Bacteroides fragilis*. Za

ceftriakson so občutljivi posamezni sevi *Prevotella spp.* in večina sevov *Fusobacterium spp.*

Nedavnih podatkov o občutljivosti navedenih bakterij za ceftriakson v regiji ni na voljo.

Za cefotaksim je v Evropi dobro občutljiva tudi *Borrelia burgdorferi*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Koncentracija v serumu

Odrasli

- Po neposredni intravenski injekciji 1 g je koncentracija nad 100 µg/ml dosežena od 5. minute.
- Infundiranje 1 g v 4 urah povzroči od 2. ure naprej serumski plato približno 15 µg/ml.
- Po intramuskularni injekciji 1 g je največja koncentracija v serumu okoli 24 µg/ml in je dosežena v 30 minutah.
- Po intravenski injekciji 500 mg (v 15 minutah) je največja koncentracija nad 40 µg/ml dosežena po 20 minutah.
- Po intramuskularni injekciji 500 mg je največja koncentracija 12 µg/ml dosežena v 30 minutah.
- Največja koncentracija cefotaksima po intravenski injekciji 15 mg/kg se ob upoštevanju stopnje okvare ledvic ne razlikuje bistveno.

Otroci

- Po intramuskularni ali intravenski uporabi 25 mg/kg pri otrocih ali dojenčkih je koncentracija v serumu po pol ure $25,3 \pm 4,7$ µg/ml in po 5 minutah $53,3 \pm 10,3$ µg/ml.

Eliminacijski razpolovni čas

Odrasli

Eliminacijski razpolovni čas pri odraslih je približno 40 minut po intravenski uporabi in približno 80 minut po intramuskularni uporabi.

Eliminacijski razpolovni čas cefotaksima pri bolnikih z insuficienco ledvic ni spremenjen. V nasprotju s tem pa je eliminacijski razpolovni čas dezacetilcefotaksimskega presnovka pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 5 ml/min bistveno spremenjen.

Otroci

Eliminacijski razpolovni čas je po intramuskularni in intravenski uporabi približno 1 uro.

Pri donošenih novorojenčkih je približno 2-krat daljši in pri nedonošenčkih 2- do 5-krat daljši.

Humoralna in tkivna difuzija

- Difuzija v neinficirano ascitesno tekočino pri bolnikih s cirozo: Po intramuskularnem injiciranju odmerka 1 g na 12 ur je bila največja koncentracija dosežena v 2 urah, pri čemer je opazna interindividualna variabilnost.

Eno uro pozneje je bila povprečna koncentracija 7,32 µg/ml.

Dve uri pozneje je bila povprečna koncentracija 9,97 µg/ml.

- Koncentracija v bronhialni sluzi: Največja koncentracija je bila dosežena 3 ure po intramuskularni uporabi in 2 uri po intravenski uporabi.

Po intramuskularni uporabi odmerka 1 g je bila povprečna dosežena koncentracija 1,20 µg/ml.

Po intramuskularni uporabi odmerka 2 g je bila povprečna dosežena koncentracija 2,20 µg/ml.

- Največja povprečna koncentracija v sputumu:
 - po 2 g intravensko: $2,91 \pm 2,08$ µg/ml (po 2 urah).
 - po 1 g intramuskularno: $1,33 \pm 0,43$ µg/mL (po 4 urah).
- Eno uro po intravenskem odmerku 2 g je bila povprečna koncentracija v bronhialnem tkivu 7,5 µg/g in v pljučnem tkivu 5,3 µg/g.

Tri ure po zadnji intramuskularni injekciji odmerka 1g (odmerjanje: 1 g dvakrat na dan) je bila povprečna koncentracija v pljučih 17,89 µg/g.

- Prodiranje v plevralno tekočino:
Pri 6 odraslih bolnikih z eksudativnim plevritisom, ki so prejeli 1 g intravensko, je bila največja koncentracija dosežena v 3 urah.
Po eni uri je bila povprečna koncentracija $6,8 \pm 4,9$ µg/ml.
Po treh urah je bila povprečna koncentracija $7,1 \pm 3,5$ µg/ml.
Pri 6 otrocih s purulentnim plevritisom, ki so prejeli odmerek 25 mg/kg vsakih 6 ur intravensko ali intramuskularno, je bila največja koncentracija praviloma dosežena v 3 urah (povprečna koncentracija je bila 3 µg/ml po intramuskularni in 5,5 µg/ml po intravenski uporabi) in je ostala pomembna tudi še po 6 urah (povprečna koncentracija je bila 2,5 µg/ml po intramuskularni in 4,4 µg/ml po intravenski uporabi).
- Koncentracija v otitični tekočini:
Pri otrocih, ki so prejeli 50 mg/kg na dan intramuskularno, je bila koncentracija, izmerjena 1 uro po jutranji injekciji, okoli 1 µg/ml; ta koncentracija je ostala na platoju več ur.
Po intravenski injekciji je bila koncentracija od 2 do 3 µg/ml, a se je hitreje zmanjšala.
Po intramuskularnem injiciranju 100 mg/kg na dan je bila koncentracija od 15 do 20 µg/ml.
- Koncentracija v cerebrospinalni tekočini:
Pri 4 bolnikih z meningitisom je bila koncentracija, dosežena v 2 urah po intravenski uporabi odmerka 1 g ali 2 g, od 2,25 do 15,2 µg/ml.
Pri 13 otrocih z bakterijskim meningitisom različnih etiologij je injiciranje enega odmerka 25 mg/kg ali 50 mg/kg intravensko povzročilo največjo koncentracijo okoli 14 µg/ml v 1 do 2 urah po injiciranju.
- Koncentracija v kosteh:
Koncentracija se je razlikovala od posameznika do posameznika in glede na uporabljeni odmerek; z odmerno shemo 2 g intramuskularno trikrat na dan je dosegla 15,4 µg/ml in eno uro po enem odmerku 2 g intravensko 5,4 µg/ml.
- Koncentracija v očesni prekatni tekočini:
Pri bolnikih s katarakto, ki so prejeli 2 g intravensko, je bila dosežena koncentracija po 1 uri od 0,265 do 2,30 µg/ml (povprečna vrednost: 0,914 µg/ml).
- Koncentracija v tkivu prostate:
Po intravenskem injiciranju 2 g pri 26 bolnikih je bila povprečna koncentracija v tkivu prostate po 30 do 35 minutah 10,12 µg/g in po 90 minutah 22,46 µg/g.
- Prehajanje v materino mleko:
Od 2 do 3 ure po intravenskem injiciranju odmerka 1 g je bila povprečna koncentracija $0,35 \pm 0,09$ µg/ml (razpon: od 0,25 do 0,52).
Od 6. ure naprej je bila koncentracija od 0 do 0,22 µg/ml.
- Prehajanje skozi placento:
Po intravenski uporabi 1 g so bile dosežene naslednje koncentracije:

- placenta $\leq 2,45 \mu\text{g/g}$
- amnijska tekočina $\leq 3,3 \mu\text{g/ml}$
- plod:
 - serum $\leq 6,7 \mu\text{g/ml}$
 - ledvice $\leq 6,3 \mu\text{g/g}$
 - pljuča $\leq 2,4 \mu\text{g/g}$
 - cerebrospinalna tekočina $\leq 2,1 \mu\text{g/ml}$
- Vezava na beljakovine je približno 20 do 40 odstotkov.

Biotransformacija

- V krvi je prisoten dezacetilirani derivat; njegova aktivnost proti mikroorganizmom je od 1/2 do 1/10 aktivnosti cefotaksima, odvisno od mikroorganizma.
- Vsaj 20 odstotkov injiciranega odmerka se v 24 urah pojavi v urinu v obliki dezacetiliranega derivata.

Izločanje

Izločanje v urinu

Odrasli

- V 6 urah po intramuskularni injekciji odmerka 1 g je koncentracija v urinu okoli 1000 $\mu\text{g/ml}$ (eliminacija 60 ± 4 odstotke v 24 urah).
- V 4 urah po neposredni intravenski uporabi odmerka 1 g je koncentracija v urinu okoli 1300 $\mu\text{g/ml}$ (eliminacija $64 \pm 1,5$ odstotka v 24 urah).
- V 4 urah po intravenskem infundiranju odmerka 1 g v 4 urah je koncentracija v urinu okoli 600 $\mu\text{g/ml}$ (eliminacija 50 odstotkov v 12 urah).
- V 6 urah po intramuskularni injekciji odmerka 500 mg je koncentracija v urinu okoli 560 $\mu\text{g/ml}$ (eliminacija 61 ± 6 odstotkov v 24 urah).
- Po intravenskem injiciranju 500 mg v 15 minutah se v 24 urah eliminira 63 ± 9 odstotkov.

Otroci

Pri 38 otrocih (starih od 3 tedne do 12 let) se je v 6 urah po intravenskem odmerku 25 mg/kg v urinu izločilo $56,3 \pm 7,8$ odstotka uporabljenega odmerka.

Izločanje v žolču

- Po intramuskularnem injiciranju 500 mg na 8 ur je bila povprečna dosežena koncentracija v jetrnem žolču okoli 2 $\mu\text{g/ml}$ (5 bolnikov).
- Po intravenskem injiciranju 1 mg na 6 ur je bila povprečna dosežena koncentracija v žolču v žolčniku veliko večja (od 33,7 do 49,3 $\mu\text{g/ml}$), v steni žolčnika pa zelo majhna: 1 $\mu\text{g/g}$ (5 bolnikov).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ni opredeljeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Cefotaksima in aminoglikozidov se ne sme mešati v isti injekcijski brizgi ali tekočinah za perfuzijo.

6.3 Rok uporabnosti

Pred rekonstitucijo:

2 leti

Po rekonstituciji:

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji zdravila je bila dokazana 24 ur pri temperaturi 2-8°C. Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj. Če raztopine ne uporabimo takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2-8°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po rekonstituciji:

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cefotaksim Apta 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

30 ml steklene vialo (steklo tipa III), zaprte z gumijastim (bromobutilnim) zamaškom in pokrite z aluminijastim pokrovčkom.

Cefotaksim Apta 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

30 ml steklene vialo (steklo tipa III), zaprte z gumijastim (bromobutilnim) zamaškom in pokrite z aluminijastim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja:

škatla z 1 vialo

škatla z 10 vialami

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopine

Intramuskularna uporaba

S stresanjem raztopite vsebino vialo zdravila Cefotaksim Apta 1 g oz. 2 g v 4 ml oz. 5 ml vode za injekcije ali 10 mg/ml (1 %) raztopine lidokainijevega klorida za injiciranje. Raztopino je treba injicirati globoko intramuskularno.

Intravenska uporaba

Neposredna intravenska injekcija – S stresanjem raztopite vsebino vialo zdravila Cefotaksim Apta 1 g oz. 2 g v 10 do 15 ml vode za injekcije. Raztopino je treba injicirati od 3 do 5 minut.

Intravenska infuzija – S stresanjem raztopite vsebino vialo zdravila Cefotaksim Apta 1 g oz. 2 g v vsaj 10 ml vode za injekcije, nato dodatno razredčite s 40 do 100 ml ene od naslednjih raztopin za infundiranje:

- 9 mg/ml (0,9 %) natrijevim kloridom,
- 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) glukozo,
- 50 mg/ml (5 %) glukozo in 9 mg/ml (0,9 %) natrijevim kloridom,
- natrijevim laktatom ali
- vodo za injekcije.

Intravensko infuzijo je treba dati v 20 do 60 minutah.

Pripravljena raztopina za injiciranje je od svetlo rumene do rumene ali svetlo jantarne barve, odvisno od koncentracije, uporabljenega topila in pogojev shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

Raztopin zdravila Cefotaksim Apta 1 g oz. 2 g, pripravljenih z lidokainom za intramuskularno uporabo, se ne sme dajati intravensko!

Priprava raztopine mora potekati v aseptičnih pogojih. Cefotaksim je kompatibilen z naslednjimi raztopinami:

- vodo za injekcije,
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida,
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze,
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida,
- raztopino Ringerjevega laktata.

Raztopine ne uporabite, če vsebuje neraztopljene delce. Izvlecite le en odmerek pripravljene raztopine. Vso neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Cefotaksim je kompatibilen tudi z infuzijo metronidazola (500 mg/100 ml) in oba ohranita moč, če sta shranjena v hladilniku (2-8 °C) do 24 ur. Med shranjevanjem se lahko barva pripravljene raztopine nekoliko stopnjuje. Toda ob upoštevanju priporočil glede pogojev shranjevanja to ne pomeni spremembe moči ali varnosti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00354/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.09.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 2. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.4.2019