

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Altacef 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Altacef 2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Altacef 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Ena viala vsebuje 1 g cefotaksima v obliki 1,048 g natrijevega cefotaksimata.

Altacef 2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Ena viala vsebuje 2 g cefotaksima v obliki 2,096 g natrijevega cefotaksimata.

Zdravilo Altacef vsebuje natrij.

Zdravilo Altacef 1 g vsebuje 2,09 mmol (48 mg) natrija.

Zdravilo Altacef 2 g vsebuje 4,18 mmol (96 mg) natrija.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
bel do rahlo rumen kristaliničen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cefotaksim je indiciran za zdravljenje naslednjih hudih okužb, če je znano oziroma je zelo verjetno, da te okužbe povzročajo za cefotaksim občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavje 5.1):

- bakterijska pljučnica (glejte poglavje 4.4),
- zapletene okužbe ledvic in zgornjih sečil,
- hude okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe v trebušni votlini (vključno s peritonitisom). Za zdravljenje okužb v trebušni votlini je treba uporabljati cefotaksim v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki je aktiven proti anaerobnim bakterijam,
- akutni bakterijski meningitis (predvsem v primeru okužbe s *H. Influenzae*, *N. meningitis*, *E. coli* in bakterijskimi vrstami iz rodu *Klebsiella*),
- sepsa.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.
Priporočljivo je izvesti bakteriološko testiranje in testiranje odpornosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Cefotaksim se lahko daje intravensko kot bolus injekcija (cel odmerek naenkrat), kot infuzija ali intramuskularno, po rekonstrukciji raztopine v skladu z navodili (glejte poglavje 6.6).
Intramuskularna uporaba je indicirana le, če intravensko infundiranje ali intravensko injiciranje zaradi kateregakoli razloga ni mogoče.

Intramuskularna uporaba je omejena na izjemne klinične primere, pred uporabo pa je treba skrbno oceniti koristi v primerjavi s tveganji. Treba je upoštevati posebna navodila za intramuskularno injiciranje. Če se za rekonstitucijo raztopine za intramuskularno uporabo uporablja lidokain, je treba upoštevati podatke o zdravilu, ki vsebuje lidokain, s posebnim poudarkom na kontraindikacijah.

Odmerjanje in način uporabe je treba določiti glede na resnost okužbe, občutljivost povzročitelja in stanje bolnika. Zdravljenje se lahko začne, še preden so znani rezultati testov občutljivosti mikroorganizmov za antibiotik.

Cefotaksim in aminoglikozidi delujejo sinergistično.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (od 12 do 18 let):

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike je 2 g do 6 g na dan. Dnevni odmerek je treba razdeliti na 2 posamična odmerka vsakih 12 ur. Vendar se odmerek lahko spremeni glede na resnost okužbe, občutljivost povzročitelja in stanje bolnika.

Priporočila za odmerjanje:

Tipične okužbe z mikroorganizmom (ali sum na okužbo z mikroorganizmom), ki je občutljiv:
1 g vsakih 12 ur, kar ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 2 g.

Okužbe z več mikroorganizmi (ali sum na okužbo z več mikroorganizmi), ki so občutljivi ali delno občutljivi:

1 g–2 g vsakih 12 ur, kar ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 2 g–4 g.

Hude okužbe, ki jih povzročajo neidentificirani mikroorganizmi ali okužbe, ki niso lokalizirane:
2 g–3 g kot enkratni odmerek 3- do 4-krat na dan vsakih 8–6 ur, do največjega dnevnega odmerka 12 g. V primeru življenjsko nevarnih okužb se da 2 g vsake 4 ure.

Pediatrična populacija

Dojenčki in otroci (od 28 dni do 23 mesecev) in otroci (od 2 do 11 let):

Običajni odmerek za dojenčke in otroke težke < 50 kg je 50–150 mg/kg na dan, razdeljen na 2 do 4 odmerke. Pri zelo hudih okužbah je lahko potreben odmerek do 200 mg/kg na dan, razdeljen na več odmerkov. Otrokom težkim > 50 kg je treba dajati običajni odmerek za odrasle, vendar dnevni odmerek ne sme biti večji od 12 g.

Novorojenčki (0–27 dni):

Priporočeni odmerek je 50 mg/kg na dan, razdeljen na 2 do 4 odmerke (vsakih 12–6 ur).

V primeru okužb, ki ogrožajo življenje, se lahko poveča dnevni odmerek do 150–200 mg/kg na dan, pri čemer je treba upoštevati razlike v zrelosti ledvic in ledvično funkcijo (glejte posebna priporočila za odmerjanje pri meningitisu).

Nedonošenčki:

Priporočeni odmerek je 50 mg/kg na dan, razdeljen na 2 do 4 odmerke (vsakih 12–6 ur). Največjega dnevnega odmerka se ne sme preseči glede na nezrelost ledvic in ledvično funkcijo.

Starejši:

Prilagoditev odmerka ni potrebna pod pogojem, da sta ledvična in jetrna funkcija normalni.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro:

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 5 ml/min je začetni odmerek podoben običajnemu priporočenemu odmerku, vendar pa je vzdrževalni odmerek treba prepoloviti brez spreminjanja pogostnosti odmerjanja.

Odmerjanje pri dializi ali peritonealni dializi:

Za učinkovito zdravljenje večine okužb pri bolnikih s hemodializo ali peritonealno dializo zadošča, da

se bolniku ob koncu vsake dialize intravensko injicira odmerek 0,5 g–2 g, in se to ponavlja vsakih 24 ur.

Druga priporočila:

Upoštevati je treba, da cefotaksim ne učinkuje na okužbe, ki jih povzročajo bakterije iz rodu *Enterococcus*.

Bakterijski meningitis:

Dnevni odmerek za odrasle je 6 g–12 g.

Dnevni odmerek za otroke je 150–200 mg/kg, razdeljen na enake odmerke, vsakih 6 do 8 ur.

Novorojenčki:

Novorojenčkom, starim 0–7 dni, je treba dati 50 mg/kg, vsakih 12 ur.

Novorojenčkom, starim 7–28 dni je treba dati 50 mg/kg, vsakih 8 ur.

Okužbe v trebušni votlini:

Okužbe v trebušni votlini je treba zdraviti s cefotaksimom v kombinaciji z drugimi ustreznimi antibiotiki.

Sepsa:

V primeru gramnegativnih mikroorganizmov je treba razmisliti o kombinaciji z drugim ustreznim antibiotikom.

Trajanje zdravljenja:

Trajanje zdravljenja s cefotaksimom je odvisno od kliničnega stanja bolnika in se razlikuje glede na vzrok bolezni. Cefotaksim je treba dajati, dokler simptomi ne izginejo ali se ne dokaže, da je bakterija izkoreninjena.

Način uporabe

Intramuskularna uporaba je indicirana samo, če intravenska infuzija ali injekcija zaradi kakršnega koli razloga nista mogoči.

V primeru hudih okužb je treba cefotaksim dati v kombinaciji z drugimi antibiotiki.

Pripravljeni raztopini je treba uporabiti takoj. Z dajanjem infuzije se ne sme odlašati.

Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Intravensko infundiranje:

- *Za kratkotrajno intravensko infuzijo:* 1 g ali 2 g zdravila Altacef se raztopi v 40–50 ml vode za injekcije ali v drugi kompatibilni raztopini (npr. v raztopini glukoze 100 mg/ml); pripravljeno raztopino se uporabi kot 20-minutno intravensko infuzijo.
- *Za dolgotrajno intravensko infundiranje:* 2 g zdravila Altacef se raztopi v 100 ml ustreznega topila npr. v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml, izotonični raztopini glukoze ali drugih kompatibilnih raztopinah za infundiranje; pripravljeno raztopino se uporabi kot 50- do 60-minutno intravensko infuzijo.
- *Intravensko injiciranje v presledkih:* 1 g zdravila Altacef se raztopi v 4 ml vode za injekcije in 2 g zdravila Altacef se raztopi v 10 ml vode za injekcije; pripravljeno raztopino je treba injicirati v roku 3 - 5 minut. Med spremljanjem v obdobju po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino cefotaksim na trg so poročali o možno življenjsko ogrožajoči aritmiji pri zelo malo bolnikih, ki so prejeli cefotaksim v obliki hitrega intravenskega dajanja s centralnim venskim katetrom.

Intramuskularno injiciranje:

1 g zdravila Altacef se raztopi v 4 ml vode za injekcije; raztopino se injicira globoko v mišično tkivo. Raztopin, ki vsebujejo lidokain, ne injicirajte intravensko. Intramuskularno injiciranje ni priporočljivo

v primeru hudih okužb.

Naslednja tabela prikazuje volumne raztapljanja za vsako velikost vial (glejte poglavje 6.6):

Vsebina vial	Način uporabe			
	Kratkotrajna i.v. infuzija	Dolgotrajna i.v. infuzija	i.v. injekcija	i.m. injekcija
1 g	40–50 ml	-	4 ml	4 ml
2 g	40–50 ml	100 ml	10 ml	-

Aminoglikozidov in cefotaksima se ne sme mešati v isti brizgi ali tekočinah za perfuzijo (glejte poglavje 6.2).

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

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost na cefalosporine.

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

Za farmacevtske oblike, ki vsebujejo lidokain:

- znana preobčutljivost za lidokain ali druge lokalne anestetike amidnega tipa v anamnezi,
- pri bolnikih s srčnim blokom, pri katerih srčni ritem ni ustrezno urejen,
- pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem,
- intravenska pot uporabe,
- pri otrocih, starih manj kot 30 mesecev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot pri drugih antibiotikih lahko tudi pri uporabi cefotaksima, še zlasti ob daljši uporabi, pride do razraščanja neobčutljivih mikroorganizmov. Bistveno je ponavljajoče preverjanje bolnikovega stanja. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija je treba izvesti ustrezne ukrepe.

Anafilaktične reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli cefotaksim so poročali o resnih reakcijah, vključno z življenjsko nevarno preobčutljivostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje prekiniti.

Uporaba cefotaksima je strogo kontraindicirana pri osebah, ki so v preteklosti že imele takojšno preobčutljivost na cefalosporine.

Ker med penicilini in cefalosporini prihaja do navzkrižnih alergijskih reakcij, je treba slednje pri bolnikih, ki so občutljivi na penicilin, uporabljati izredno previdno.

Bolniki z ledvično okvaro

Odmerek je treba prilagoditi glede na izračunan očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Ob dajanju cefotaksima skupaj z aminoglikozidi, probenecidom ali drugimi nefrotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri teh bolnikih, starostnikih in pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro je treba spremljati ledvično funkcijo.

Alergijska diateza ali astma

Pri bolnikih z alergijsko diatezo ali astmo je cefotaksim treba uporabljati previdno.

Zdravljenje pljučnice

Pri zdravljenju pljučnice je treba biti pozoren na to, da cefotaksim ne deluje proti bakterijam, ki povzročajo atipično pljučnico ali proti nekaterim drugim vrstam bakterij, ki lahko povzročijo pljučnico, vključno s *P. aeruginosa* (glejte poglavje 5.1).

Resne bulozne reakcije

Poročali so o primerih resnih buloznih kožnih reakcij kot je Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo kožne in /ali mukozne reakcije, je treba bolnikom svetovati, da se posvetujejo s svojim zdravnikom preden nadaljujejo z zdravljenjem.

Clostridium difficile pridružena bolezen (npr. psevdomembranski kolitis)

Med in po zdravljenju s cefotaksimom ter še nekaj tednov po njem, so opazili pojav hude in/ali dolgotrajne driske. To je lahko simptomatika Clostridium difficile pridružene bolezni (CDAD). CDAD se lahko po intenzivnosti razprostira od blage do življenjsko nevarne, najhujša oblika katere je psevdomembranski kolitis.

Diagnozo tega redkega toda možno življenjsko usodnega stanja se lahko potrdi z endoskopijo in/ali histologijo.

Na postavitev te diagnoze je pomembno pomisliti pri bolnikih z drisko med ali po dajanju cefotaksima.

Če se sumi na diagnozo psevdomembranskega kolitisa, je treba takoj prenehati z dajanjem cefotaksima in takoj, brez odlašanja začeti z ustrežno specifično terapijo z antibiotiki.

Zastajanje blata lahko pospeši nastanek bolezni, povzročene s Clostridium difficile.

Antiperistaltiki so kontraindicirani.

Hematološke reakcije

Levkopenija, nevtropenija in redkeje agranulocitoza se lahko razvijejo še posebej med dolgotrajnim zdravljenjem s cefotaksimom. V primerih, ko traja zdravljenje več kot 7-10 dni je treba spremljati belo diferencialno krvno sliko in v primeru nevtropenije z zdravljenjem prenehati.

Poročali so o primerih eozinofilije in trombocitopenije, ki sta ob prekinitvi zdravljenja hitro izginili. Prav tako so poročali o primerih hemolitične anemije (glejte poglavje 4.8).

Nevrotoksičnost

Visoki odmerki beta-laktamskih antibiotikov, vključno s cefotaksimom lahko povzročijo encefalopatijo (npr. motnjo zavesti, nenormalne gibe in konvulzije), še zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavijo takšne reakcije je treba bolnikom svetovati, da se posvetujejo s svojim zdravnikom preden nadaljujejo z zdravljenjem.

Previdnosti ob dajanju

Med spremljanjem v obdobju po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino cefotaksim na trg so poročali o možno življenjsko ogrožajoči aritmiji pri zelo malo bolnikih, ki so prejeli cefotaksim v obliki hitrega intravenskega dajanja s centralnim venskim katetrom. Upoštevati je treba priporočeno trajanje injiciranja ali infundiranja (glejte poglavje 4.2).

Glejte poglavje 4.3 za kontraindikacije, podnaslov »Za farmacevtske oblike, ki vsebujejo lidokain«.

Vnos natrija

1 viala zdravila Altacef 1 g vsebuje 2,09 mmol (48 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

1 viala zdravila Altacef 2 g vsebuje 4,18 mmol (96 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Učinki na rezultate laboratorijskih diagnostičnih preiskav

Kot pri drugih cefalosporinih so tudi pri bolnikih, ki se zdravijo s cefotaksimom, opazili pojav lažno pozitivnega Coombsovega testa. Ta pojav lahko vpliva na rezultate navzkrižnih krvnih testov.

Lažno pozitiven test na glukozo se lahko pojavi pri uporabi reducentov (Benedictova in Fehlingova raztopina ali Clinitest), ne pa pri uporabi specifičnih testov na encimski osnovi (metoda glukozne oksidacije).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z drugimi zdravili:

- Urikozuriki: Probenecid moti prenos cefotaksima 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).
- Peroralni kontraceptivi: učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev se lahko zmanjša pri sočasni uporabi s cefotaksimom. Med zdravljenjem s cefotaksimom je zato priporočljivo uporabljati dodatne kontracepcijske metode.
- Aminoglikozidni antibiotiki in diuretiki: tako kot drugi cefalosporini, lahko tudi cefotaksim okrepi nefrotoksične učinke, ki jih imajo nefrotoksična zdravila kot so aminoglikozidi ali močni diuretiki (npr. furosemid). Treba je spremljati delovanje ledvic pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.4).
- Bakteriostatični antibiotiki: cefotaksima se ne sme dajati v kombinaciji z bakteriostatičnimi antibiotiki (kot so tetraciklini, eritromicin in kloramfenikol), ker lahko pride do antagonističnega učinka.

Druge oblike interakcij:

- Kot pri drugih cefalosporinih so tudi pri bolnikih, zdravljenih s cefotaksimom, opazili pojav lažno pozitivnega Coombsovega testa. Ta pojav lahko vpliva na rezultate navzkrižnih krvnih testov.
- Lažno pozitiven test za glukozo se lahko pojavi ob uporabi reducentov (Benedictova in Fehlingova raztopina ali Clinitest), ne pa pri uporabi specifičnih testov na encimski osnovi (metoda glukozne oksidacije).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost uporabe cefotaksima pri nosečnicah ni bila dokazana.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja.

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečih ženskah ni.

Cefotaksim prehaja skozi placento. Zaradi tega se cefotaksima ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če pričakovana korist zdravljenja odtehta katero koli možno tveganje.

Dojenje

Cefotaksim se izloča v materino mleko.

Učinkov na fiziološko črevesno floro dojenčka, ki lahko povzročijo pojav driske, kolonizacijo s kvasovkam podobnimi glivicami in senzibilizacijo dojenčka, ni mogoče izključiti.

Potrebno se je odločiti, ali naj ženska prekine dojenje ali zdravljenje. Pri odločitvi o prenehanju dojenja ali prekinitvi zdravljenja je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja s cefotaksimom za doječo žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni dokazov, da cefotaksim neposredno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Veliki odmerki cefotaksima lahko povzročijo encefalopatijo (npr. motnjo zavesti, nenormalne gibe in konvulzije), še zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba obvestiti, da v primeru, če se pojavi kateri od teh simptomov, ne vozijo ali upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pojav neželenih učinkov je mogoče pričakovati pri približno 5 % bolnikov. Ti so v glavnem odvisni od odmerka in so posledica farmakoloških učinkov zdravila.

Uporabljajo se naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*
Organski sistem						
Infekcijske in parazitske bolezni						superinfekcija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, eozinofilija, trombo-citopenija			nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			Jarisch-Herxheimerjeva reakcija			anafilaktični šok (glejte poglavje 4.4), anafilaktične reakcije, angioedem, bronhospazem
Bolezni živčevja			konvulzije (glejte poglavje 4.4)			glavobol, omotica, encefalopatija (npr. motnja zavesti, nenormalni gibi) (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni						aritmija (po hitri bolusni infuziji skozi

						centralni venski kateter)
Bolezni prebavil			diareja			navzeja, bruhanje, bolečina v trebuhu, psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povečane vrednosti 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			zmanjšana ledvična funkcija/ povečan kreatinin (še posebej ob predpisovanju skupaj z aminoglikozidi)			intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	i.m. dajanje: bolečina na mestu injiciranja		povišana telesna temperatura, vnetne reakcije na mestu injiciranja, vključno s flebitisom/ tromboflebitisom			i.m. dajanje (ker topilo vsebuje lidokain): sistemske reakcije na lidokain

* izkušnje iz obdobja po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino cefotaksim na trg

Opis izbranih neželenih učinkov

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija

Pri zdravljenju borelioze se lahko v prvih dnevih zdravljenja pojavi Jarisch-Herxheimerjeva reakcija. Po nekaj tednih zdravljenja borelioze so poročali o pojavu enega ali več naslednjih simptomov: kožnega izpuščaja, srbenja, povišane telesne temperature, levkopenije, povečanih vrednosti jetrnih encimov, oteženem dihanju, nelagodja v sklepih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opazili so povečane vrednosti jetrnih encimov (ALT, AST, LDH, gama-GT in/ali alkalne fosfataze) in/ali bilirubina. Te laboratorijske nepravilnosti redko presežejo dvakratno zgornjo mejo normalnega območja in nakazujejo na vzorec poškodbe jeter, navadno holestatske in najpogosteje 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:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve:

Cefotaksim ima široko terapevtsko okno. Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja cefotaksima. Simptomi prevelikega odmerjanja se pogosto prekrivajo s profilom neželenih učinkov.

V primeru dajanja visokih odmerkov beta-laktamskih antibiotikov, vključno s cefotaksimom, obstaja tveganje za pojav reverzibilne encefalopatije.

Zdravljenje z antidotom:

V primeru prevelikega odmerjanja je treba dajanje cefotaksima prekiniti in začeti s podpornim zdravljenjem, ki vključuje ukrepe za pospešitev izločanja in simptomatsko zdravljenje neželenih učinkov (npr. konvulzij).

V primeru prevelikega odmerjanja specifičnega antidota ni. Serumsko koncentracijo cefotaksima se lahko zmanjša s hemodializo ali peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini tretje generacije; oznaka ATC: J01DD01.

Mehanizem delovanja

Cefotaksim je cefalosporinski antibiotik tretje generacije s širokim spektrom baktericidnega delovanja. Baktericidne lastnosti cefotaksima so posledica zaviranja sinteze celične stene.

Mehanizem rezistence

- učinkovita hidroliza cefotaksima zaradi produkcije β -laktamaz z razširjenim spektrom delovanja
- indukcija in/ali konstitutivna ekspresija encimov AMPc,
- nepropustnost bakterijske membrane,
- mehanizem iztočne membranske črpalke,
- zmanjšana afiniteta cefotaksima za penicilin vezoče beljakovine.

Pri posamezni bakteriji se lahko sočasno pojavi več izmed teh možnih mehanizmov.

Mejne vrednosti:

Trenutne mejne vrednosti MIK za opredelitev odpornosti na cefotaksim so prikazane spodaj.

Klinične mejne vrednosti MIK (EUCAST) (05.01.2011):

	MIK mejne vrednosti (mg/L) Občutljiva (\leq)/ Odporna (\geq)
<i>Enterobacteriaceae</i> ²	1/2
<i>Pseudomonas spp.</i>	--
<i>Acinetobacter spp.</i>	--
<i>Staphylococcus spp.</i> ³	opomba ³
<i>Enterococcus spp.</i>	--
<i>Streptococcus skupine A, B, C, G</i>	opomba ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 ⁵ /2
Drugi streptokoki ⁶	0,5/0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 ⁵ /0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 ⁵ /2
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	0,125/0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125 ⁵ /0,125
Grampozitivni anaerobi	--
Gramnegativni, anaerobi	--
Mejne vrednosti za nespecifične vrste ¹ $S \leq / > R$	1/2

1. Mejne vrednosti za nespecifične vrste temeljijo na sledečem odmerjanju: dnevni intravenski odmerek 1 g x 3 in visoki odmerek vsaj 2 g x 3.

Mejne vrednosti za nespecifične vrste so določili zlasti na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in so neodvisne od porazdelitve MIK vrednosti za specifične vrste. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih vrednosti.

2 log padec živih gramnegativnih organizmov na živalskem modelu okužb zahteva 40-50% $fT > MIK$. 95 % interval zaupanja pri 1 g odmerku v obliki intravenske bolusne injekcije pri S/I mejni vrednosti 1 mg/ml. 2 g odmerek je osnova za I/R mejno vrednost 2 mg/ml. Te mejne vrednosti povzročijo občutljivost divjih vrst bakterij *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (vključno s *S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* in *Neisseria spp.*

2. Mejne vrednosti občutljivosti bakterij *Enterobacteriaceae* proti cefalosporinu bodo odkrile vse klinično pomembne mehanizme odpornosti (vključno z ESBL in preko plazmidov posredovane AmpC). Nekateri sevi s temi mejnimi vrednostmi, ki tvorijo β -laktamaze so občutljivi ali posredniki za cefalosporine 3. ali 4. generacije. O njihovem odkritju je treba poročati, npr. prisotnost ali odsotnost ESBL sama po sebi ne vpliva na kategorizacijo občutljivosti. Na mnogih področjih je za potrebe nadzora okužb odkrivanje in karakterizacija ESBL priporočena ali obvezna.

3. Na podlagi občutljivosti bakterij *Staphylococcus* za cefoksitin se lahko sklepa na občutljivost za cefalosporine (z izjemo ceftazidima, cefiksima in ceftibutena, ki nimajo mejnih vrednosti in se jih ne sme uporabljati za stafilokokne okužbe).

4. Na občutljivost beta hemolitičnih streptokokov iz skupin A, B, C in G za β -laktamske antibiotike je sklepati iz občutljivosti za penicilin.

5. Sevi z vrednostmi MIK nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki oziroma o njih še ni poročil. Pri vsakem takšnem sevu je potrebno ponoviti identifikacijo in test protimikrobne občutljivosti. Če je rezultat potrjen, je treba sev poslati v referenčni laboratorij. Dokler obstajajo dokazi o kliničnem odzivu potrjenega seva pri vrednostih MIK nad trenutno veljavnimi mejnimi vrednostmi odpornosti je treba poročati, da so ti izolati rezistentni.

6. V primeru endokarditisa je treba upoštevati nacionalna ali mednarodna priporočila za mejne vrednosti za *Streptococcus viridans*.

-- = indicira, da testiranje občutljivosti ni priporočeno, ker je ta vrsta bakterije slabo odzivna za zdravljenje s tem zdravilom.

IE = indicira, da ni dovolj dokazov, da je ta vrsta bakterije dovolj občutljiva za zdravljenje s tem zdravilom.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Predvsem pri zdravljenju hudih okužb so zaželeno lokalne informacije o odpornosti. Nasvet izvedenca je nujno potreben, ko je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je korist uporabe učinkovine vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Splošno občutljive vrste

Grampozitivni aerobni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (MSSA)

Streptococcus pyogenes

Grampozitivni anaerobni mikroorganizmi

Clostridium difficile

Streptococcus pyogenes

Gramnegativni aerobni mikroorganizmi

Escherichia coli[%]

Haemophilus influenzae *

*Haemophilus parainfluenzae**

Klebsiella pneumoniae^{#%}

*Moraxella catarrhalis**

Morganella morganii

*Neisseria meningitidis**

Proteus mirabilis

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko vprašljiva

Grampozitivni aerobni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativni aerobni mikroorganizmi

*Citrobacter spp**
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Inherentno odporne vrste

Grampozitivni aerobni mikroorganizmi

Enterococcus spp.
Listeria spp.

Gramnegativni aerobni mikroorganizmi

Acinetobacter spp.
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi

Clostridium difficile

Drugo

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella pneumophila

* Učinek na občutljive seve so dokazali v kliničnih študijah pri odobrenih kliničnih indikacijah.

Proti meticilinu (oksalicinu) odporna bakterija *Staphylococcus* (MRSA) je odporna na vse trenutno razpoložljive β-laktamske antibiotike, vključno s cefotaksimom.

Proti penicilinu odporna bakterija *Streptococcus pneumoniae* je variabilno navzkrižno odporna na cefalosporine, kot je cefotaksim.

+ V vsaj eni regiji je stopnja odpornosti nad 50 %.

V enotah intenzivne nege je stopnja odpornosti ≥ 10 %.

% Sevi, ki proizvajajo β-laktamaze širokega spektra (ESBL), so vedno odporni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cefotaksim je za parenteralno uporabo. Po intravenski bolus injekciji (cel odmerek naenkrat) 1 g cefotaksima znaša srednja največja plazemska koncentracija vrednosti med 81 in 102 mg/l po 5 minutah. Po uporabi 2 g cefotaksima znašajo maksimalne plazemske koncentracije 167–214 mg/l po 8 minutah. Po intramuskularni injekciji 1 g cefotaksima je srednja največja plazemska koncentracija 20 mg/l dosežena v 30 minutah.

Porazdelitev

Cefotaksim se dobro porazdeli po različnih tkivih. Terapevtske koncentracije, ki presegajo minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) za običajne povzročitelje bolezni, se hitro dosežejo. Če ni vnetja možganskih ovojnic so koncentracije cefotaksima v cerebrospinalni tekočini nizke, pri otrocih z meningitisom pa znašajo med 3 in 30 µg/ml. Ko so možganske ovojnice vnete, cefotaksim ponavadi prehaja krvno-možgansko bariero in doseže vrednosti, ki so višje od MIK običajno občutljivih mikroorganizmov.

Po odmerkih 1 ali 2 g cefotaksima se v gnojnem sputumu, bronhialnih izločkih in plevralni tekočini dosežejo koncentracije (0,2–5,4 µg/ml), ki zavirajo večino gramnegativnih vrst bakterij. Koncentracije, ki so najverjetneje učinkovite proti večini občutljivih organizmov, so po običajnih terapevtskih odmerkih prav tako dosežene v intersticijski tekočini, ledvičnem tkivu, peritonealni tekočini in v steni žolčnika. V žolču so dosežene visoke koncentracije cefotaksima in O-dezacetil-cefotaksima.

Cefotaksim prehaja skozi placento in v tekočinah in tkivih ploda dosega visoke koncentracije (do 6 mg/kg). V materino mleko se izločajo majhne količine cefotaksima.

Vezava cefotaksima na plazemske proteine je približno 25–40 %.

Navidezni volumen porazdelitve cefotaksima je 21–37 l po 30-minutni intravenski infuziji 1 g odmerka.

Biotransformacija

Pri ljudeh se cefotaksim delno metabolizira. Po parenteralni aplikaciji se približno 15–25 % odmerka metabolizira v mikrobiološko aktivni metabolit O-dezacetil-cefotaksim.

Izločanje

Glavna pot izločanja cefotaksima in O-dezacetil-cefotaksima je skozi ledvice. Le majhna količina cefotaksima (2 %) se izloči z žolčem. Z urinom se izloči 40–60 % odmerka v obliki nespremenjenega cefotaksima v roku 6 ur, 20 % odmerka pa kot O-dezacetil-cefotaksim. Po dajanju radioaktivno označenega cefotaksima, se ga več kot 80 % najde v urinu, 50–60 % tega deleža je nespremenjenega cefotaksima, ostalo so njegovi metaboliti.

Skupni očistek cefotaksima je 240–390 ml/min in ledvični očistek je 130–150 ml/min.

Razpolovni čas izločanja za cefotaksim je običajno 50–80 minut in za O-dezacetil-cefotaksim 90 minut. Razpolovni čas izločanja cefotaksima pri starejših je 120–150 minut.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 3–10 ml/min) se razpolovni čas za cefotaksim lahko poveča na 2,5–3,6 ure.

Pri novorojenčkih je farmakokinetika odvisna od gestacijske in kronološke starosti, pri nedonošenčkih in novorojenčkih z nizko porodno težo je razpolovni čas cefotaksima podaljšan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Altacef ne smemo mešati z drugimi antibiotiki v isti brizgi ali dajati v isti infuzijski raztopini, še posebej ne z aminoglikozidi.

Zdravila Altacef se ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo natrijev hidrogen karbonat.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Pripravljena raztopina:

kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za:

- 12 ur pri temperaturi 25 °C in pri dnevni svetlobi,
- 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, ste za rok uporabnosti in pogoje shranjevanja odgovorni sami in čas shranjevanja ne bi smel trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je redčenje izvedeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Altacef 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Škatla z eno 10 ml vialo iz prosojnega, brezbarvnega stekla tipa III, z gumijastim zamaškom iz bromobutilne gume tipa I, zatesnjenim z aluminijasto zaporko s »flip-off«-sistemom iz polipropilena.

Altacef 2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Škatla z eno 20 ml vialo iz prosojnega, brezbarvnega stekla tipa I, z gumijastim zamaškom iz bromobutilne gume tipa I, zatesnjenim z aluminijasto zaporko s »flip-off« sistemom iz polipropilena.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3).

Za kratkotrajno intravensko infuzijo se lahko raztopi 1 g zdravila Altacef ali 2 g zdravila Altacef v 40–50 ml vode za injekcije ali v drugi kompatibilni raztopini (npr. v raztopini glukoze 100 mg/ml).

Za dolgotrajno intravensko infuzijo se lahko raztopi 2 g zdravila Altacef v 100 ml kompatibilne raztopine npr. v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml, izotonični raztopini glukoze ali drugih kompatibilnih raztopinah za infundiranje.

Za intravensko injekcijo se raztopi 1 g zdravila Altacef v 4 ml vode za injekcije in 2 g zdravila Altacef v 10 ml vode za injekcije.

Za intramuskularno injekcijo se raztopi 1 g zdravila Altacef v 4 ml vode za injekcije.

Za preprečitev bolečine ob injiciranju se lahko raztopi 1 g zdravila Altacef v 2 ml raztopine lidokainijevega klorida 10 mg/ml ali 2 g zdravila Altacef v 4 ml raztopine lidokainijevega klorida 10 mg/ml (samo za odrasle).

Vsebina viala	Način uporabe			
	Kratkotrajna i.v. infuzija	Dolgotrajna i.v. infuzija	i.v. injekcija	i.m. injekcija

1 g	40–50 ml	-	4 ml	4 ml
2 g	40–50 ml	100 ml	10 ml	-

Cefotaksim je kompatibilen z več standardnimi intravenskimi infuzijskimi raztopinami:

- voda za injekcije,
- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml,
- raztopina glukoze 50 mg/ml,
- raztopina glukoze 50 mg/ml/raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml,
- raztopina Ringerjevega laktata.

Združljivost cefotaksima z drugimi infuzijskimi raztopinami je treba pred uporabo preveriti.

Cefotaksim je tudi združljiv z raztopino metronidazola 50 mg/ml.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra in svetlorumene do rumenorjave barve. Ne uporabljajte raztopine, če so vidni delci.

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za dodatne informacije o pripravi raztopin glejte poglavje 4.2.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Altamedics d.o.o.
 Šlandrova ulica 4B
 1231 Ljubljana-Črnuče
 Slovenija

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

H/12/00148/001 (1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje)
 H/12/00148/002 (2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.2.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.11.2014