

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Makrocef 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Makrocef 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g cefotaksima v obliki 1,05 g natrijevega cefotaksimata.

Ena viala vsebuje 2 g cefotaksima v obliki 2,1 g natrijevega cefotaksimata.

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je bel do rahlo rumen kristaliničen prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Makrocef se uporablja za zdravljenje hudih okužb, ki jih povzročajo za cefotaksim občutljivi mikroorganizmi. Med take okužbe spadajo:

- bakterijski meningitisi (izkustveno zdravljenje);
- okužbe spodnjih dihal (pljučnice);
- okužbe sečil z zapleti;
- bakteriemije;
- endokarditis;
- sepsa, ki naj bi jo povzročila gramnegativna bakterija ali povzročitelj, ki je odporen proti penicilinu ali cefalosporinom prve in druge generacije;
- okužbe kože in mehkih tkiv;
- okužene opekline ali poškodbe;
- okužbe kosti in sklepov;
- intraabdominalne okužbe (peritonitis, okužbe žolčnih poti in druge okužbe prebavil);
- okužbe v ginekologiji in porodništvu;
- gonoreja brez zapletov;
- hude in zapletene okužbe pri imunsko oslabljenih bolnikih (tem bolnikom ga dajemo skupaj z aminoglikozidi ali antipsevdomonasnimi penicilini);

Za zdravljenje hudih okužb pri bolnikih, ki jih zdravimo ambulantno.

Zdravilo Makrocef:

- preprečuje okužbe pri imunsko oslabljenih bolnikih (npr. med zdravljenjem z imunosupresivi oz. pri nevtropeniji);
- se uporablja za preprečevanje okužb pri kirurških posegih na sečilih in v trebuhu, pri ortopedskih in ginekoloških operacijah;

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- se uporablja za selektivno črevesno dekontaminacijo.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Velikost odmerka, način dajanja in pogostnost odmerjanja so odvisni od resnosti okužbe, občutljivosti povzročitelja in bolnikovega kliničnega stanja.

**Odraslim in otrokom, starejšim od 12 let,** dajemo 1 g do 2 g cefotaksima vsakih 12 ur. Če so potrebni večji odmerki, skrajšamo presledek, tako da dajemo 2 g vsakih 8 ali 6 ur. Pri hudih okužbah lahko dnevni odmerek povečamo na največ 12 g. Pri zelo hudih okužbah, ki ogrožajo življenje, dajemo 2 g cefotaksima intravensko vsake 4 ure.

**Pri nezapletenih oblikah gonoreje** lahko damo 1 g cefotaksima kot enkratni odmerek.

**Za preprečevanje** kirurških okužb priporočamo enkratni odmerek 1 g do 2 g cefotaksima 30 do 90 minut pred operacijo. Če je potrebno, lahko damo še 1 odmerek do 3 odmerke na 8 ur.

### *Pediatrična populacija*

**Dojenčkom in otrokom, mlajšim od 12 let,** dajemo glede na resnost okužbe 0,05 g do 0,1 g cefotaksima na kilogram telesne mase na dan, razdeljenega na enake odmerke vsakih 12, 8 ali 6 ur. Pri okužbah, ki ogrožajo življenje, lahko damo 0,15 g do 0,2 g cefotaksima na kilogram telesne mase na dan v več odmerkih, vendar dnevni odmerek ne sme biti večji od 12 g.

### **Odmerjanje pri zmanjšanem ledvičnem delovanju**

Pri serumski vrednosti kreatinina 0,424 mmol/l in več odmerek zmanjšamo na polovico. Pri zelo zmanjšanem ledvičnem delovanju, tj. pri serumski vrednosti kreatinina 0,751 mmol/l in več, odmerek zmanjšamo na četrtno.

### **Starejši bolniki**

Prilagajanje odmerkov ni potrebno, če je delovanje jeter in ledvic normalno.

### **Bolniki z jetrno okvaro**

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

### Način uporabe

Cefotaksim dajemo v obliki intravenske injekcije, v obliki intravenske infuzije ali intramuskularno. *Intramuskularno* cefotaksim dajemo globoko v glutealno mišico. Če je odmerek večji od 1 g, priporočamo dajanje na dveh mestih.

Za pripravo raztopine za intravensko ali intramuskularno uporabo glejte poglavje 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom.

## 4.3 Kontraindikacije

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

Možne so navzkrižne alergijske reakcije na peniciline in cefalosporine (glejte poglavje 4.4).

Za farmacevtske oblike, ki vsebujejo lidokain:

- preobčutljivost za lidokain ali kateri drugi lokalni amidni anestetik v anamnezi,
- srčni blok, kadar ni nameščen srčni spodbujevalnik,
- hudo srčno popuščanje,

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- intravenska uporaba,
- dojenčki, mlajši od 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 za cefalosporine.

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

##### *Resne bulozne reakcije*

V povezavi 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 ali sluznici.

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

Na s *Clostridium difficile* povezano bolezen lahko kaže driska, zlasti huda ali persistentna, ki se pojavi med zdravljenjem ali prvih nekaj tednov po zdravljenju. S *Clostridium difficile* povezana bolezen je lahko blaga do življenjsko nevarna, njena najresnejša 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 se lahko zlasti med dolgotrajnejšim zdravljenjem 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 zmanjšanim ledvičnim delovanjem*

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 ledvično okvaro je treba spremljati ledvično delovanje.

##### *Nevrotoksičnost*

Veliki odmerki betalaktamskih antibiotikov, tudi cefotaksima, lahko zlasti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem povzročijo encefalopatijo (npr. motnje zavesti, nenormalne gibe in konvulzije)

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(glejte poglavje 4.8).

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

#### *Previdnost pri dajanju*

V obdobju nadzora po dajanju zdravila v promet 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 sladkorja v urinu z nespecifičnimi redukcijskimi sredstvi je lahko napačno pozitiven. Do tega ne prihaja pri uporabi specifične metode z glukoza-oksidado.

#### *Vsebnost natrija*

Upoštevati je treba količino natrija, ki jo vsebuje cefotaksim v obliki natrijeve soli (48,2 mg/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 potrebno spremljanje 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 in dobro nadzorovanih študij. Cefotaksim prehaja skozi posteljico. 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 ledvičnim delovanjem povzročijo

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 ( $\geq 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ 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	siljenje na bruhanje, bruhanje, trebušna bolečina, psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečanje jetrnih encimov (ALAT, ASAT, 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 ledvično delovanje/povečanje kreatinina (zlasti pri sočasnem predpisovanju z aminoglikozidi), povečane vrednosti sečnine v krvi	intersticijski nefritis

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Splošne težave in spremembe na mestu dajanja	<i>Oblike za intramuskularno dajanje:</i> bolečina na mestu vboda	vročina, vnetne reakcije na mestu vboda, tudi flebitis/tromboflebitis	<i>Oblike za intramuskularno dajanje:</i> (ker vsebuje topilo lidokain): sistemske reakcije na lidokain
--	---	---	---

\* v obdobju trženja zdravila

#### *Jarisch-Herxheimerjeva reakcija*

Prve dni zdravljenja borelioze se lahko pojavi Jarish-Herxheimerjeva reakcija. Po večtedenskem zdravljenju borelioze so poročali o pojavu enega ali več naslednjih simptomov: kožnem izpuščaju, srbenju, vročini, levkopeniji, povečanju jetrnih encimov, oteženem dihanju in nelagodju v sklepih.

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Opazili so povečanje jetrnih encimov (ALAT, ASAT, LDH, gama-GT in/ali alkalne fosfataze) in/ali bilirubina. Odstopanja laboratorijskih vrednosti lahko redko presežejo dvakratno zgornjo mejo normalnega območja in povzročijo poškodbo jeter, običajno s holestatičnim vzorcem in pogosto nesimptomatsko.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki se pojavijo po prevelikem odmerku, se večinoma ujemajo s profilom neželenih učinkov. Dajanje velikih odmerkov cefotaksima ali drugih betalaktamskih antibiotikov 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 reakcij (npr. konvulzij). Ni specifičnega antidota. Raven cefotaksima v serumu je možno zmanjšati s hemodializo ali peritonealno dalizo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

#### Mehanizem delovanja

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Cefotaksim je parenteralni cefalosporin tretje generacije. Je baktericidni antibiotik s širokim spektrom delovanja proti gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam. Zavira sintezo bakterijske stene in je baktericiden za bakterije v rasti fazi. S kovalentno vezjo se veže na encime PBP (beljakovine, ki vežejo penicilin) na citoplazemski membrani, ki so pomembni za sintezo peptidoglikana in preživetje bakterijskih celic.

Njegov presnovek dezacetilcefotaksim ima pomemben protibakterijski učinek, ki se kaže v sinergističnem delovanju proti bakterijam *Staphylococcus aureus* in *Bacteroides fragilis* in proti enterobakterijam.

#### *Mehanizem odpornosti*

Odpornost na cefotaksim je lahko posledica tvorbe betalaktamaz z razširjenim spektrom delovanja, ki lahko hidrolizirajo zdravilo. Poleg tega je lahko razvoj odpornosti posledica indukcije in/ali osnovne ekspresije encimov, povečanje neprepustnosti bakterijskih celic za zdravilo ali pa tvorba mehanizmov, ki sodelujejo pri črpanju zdravila iz bakterije. V eni bakteriji je lahko sočasno prisoten več kot eden izmed teh možnih mehanizmov.

Pojav rezistence se pri izbranih vrstah lahko spreminja glede na zemljepisno lego in čas, zato so zaželeni podatki o lokalni odpornosti, zlasti kadar gre za zdravljenje hudih okužb.

Kadar je zaradi lokalne odpornosti vsaj nekaj vrst okužb, pri katerih je koristnost zdravila vprašljiva, je potreben strokovni nasvet.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za cefotaksim po EUCAST

<b>Mikroorganizem</b>	<b>Občutljiv ≤ mg/l</b>	<b>Rezistenten &gt; mg/l</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	2
<i>Streptococcus A, B, C, g</i>	Opomba <sup>1</sup>	
Drugi streptokoki	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	2
<i>Staphylococcus spp</i>	Opomba <sup>2</sup>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12	0,12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,12	0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,12	0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
Vrstno nespecifični <sup>3</sup>	1	2

1: Na občutljivost streptokokov skupin A, B, C in g lahko sklepamo na podlagi njihove občutljivosti za benzilpenicilin.

2: Na občutljivost stafilokokov za cefalosporine sklepamo na podlagi njihove občutljivosti za cefoksitin.

3: Določene pretežno na osnovi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in neodvisno od porazdelitve vrstno specifičnih MIK.

<b>SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE</b>
<b><i>Grampozitivni aerobi</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Gramnegativni aerobi</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<i>Proteus mirabilis</i> %
<b>VRSTE, PRI KATERIH JE PRIDOBLJENA ODPORNOST LAHKO DVOMLJIVA</b>
<b>Grampozitivni aerobi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> §
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<b>Gramnegativni aerobi</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Anaerobi</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>ODPORNİ MIKROORGANIZMI</b>
<b>Grampozitivni aerobi</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporni na meticilin)
<b>Gramnegativni aerobi</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Xanthomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobi</b>
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Drugi</b>
<i>Chlamydiae spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Treponema pallidum</i>

° Ob objavi tabele niso obstajali aktualni podatki. Literaturni podatki, standardne reference in terapevtske smernice podpirajo občutljivost bakterij.

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

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

§ V ambulantnem okolju je stopnja odpornosti < 10 %.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### Absorpcija

Plazemska koncentracija je odvisna od števila odmerkov in načina dajanja. Po 30 minutah intramuskularno dane injekcije z 1 g cefotaksima je srednja  $C_{max}$  20 µg/ml. Razpolovna doba je približno 1 uro. Dodatek 1-odstotnega lidokaina ne vpliva na absorpcijo cefotaksima, medtem ko probenecid poveča absorpcijo in s tem serumsko koncentracijo cefotaksima.

### Porazdelitev

Po intravenski bolusni injekciji z 1 g cefotaksima je srednja  $C_{max}$  v serumu okoli 100 µg/ml, po 30-minutni infuziji pa 41 µg/ml; po 4 urah se zmanjša na 2 µg/ml. Po bolusnih injekcijah 0,5 g, 1 g in 2 g cefotaksima so ugotovili linearno povečanje serumske koncentracije cefotaksima (38,9 µg/ml, 101,7 µg/ml in 214,4 µg/ml). Po 1-gramskem intravenskem odmerku g vsakih 6 ur v 14 dneh niso ugotovili kopičenja cefotaksima. AUC (koncentracija pod krivuljo) je bila 1. dan 57 µg/ml/h, 15. dan pa 69 µg/ml/h. Tudi po intramuskularnem odmerku 0,5 g cefotaksima vsakih 6 ur 11 dni niso ugotovili kopičenja.

Pri ponavljajočih se 1- in 2-gramskih intravenskih odmerkih cefotaksima vsakih 12 ur je uravnotežena koncentracija cefotaksima 9 µg/ml, aktivnega presnovka pa 4,3 µg/ml, pri odmerkih na vsakih 8 ur pa 18,1 µg/ml oz. 13,6 µg/ml. Dokazali so, da 2-krat na dan dani odmerek pri bakteriemijah, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije, omogoča baktericidno koncentracijo za večino gramnegativnih bakterij, in sicer zaradi podaljšane delovanja presnovka. Uravnotežena koncentracija aktivnega presnovka je klinično pomembna zaradi njegovega protimikrobnega delovanja in sinergističnega delovanja s cefotaksimom.

Raziskave pri otrocih so pokazale, da se s 4-kratnim odmerkom po 0,05 g cefotaksima na kilogram telesne mase na dan, danem v bolusu ali kratkotrajni infuziji, doseže največja plazemska koncentracija 50 µg/ml do 100 µg/ml oz. od 10 µg/ml do 20 µg/ml aktivnega presnovka, kar zadošča za zdravljenje meningitisa. Pri nedonošenčkih in novorojenčkih do 7. dneva starosti zaradi nerazvitosti ledvic zadošča odmerek od 0,025 g do 0,05 g na kilogram telesne mase 2-krat na dan.

Terapevtsko koncentracijo cefotaksima pri kroničnih bolnikih na peritonealni dializi dosežemo z odmerkom 1 g intraperitonealno v 1 uri, vzdržuje pa se 5 do 6 ur.

Na serumske beljakovine se veže 25 do 40 % cefotaksima. Srednji volumen distribucije je od 20 do 30 l/1,73 m<sup>2</sup>. Dobro prehaja v vse telesne tekočine in tkiva. Že po običajnih odmerkih je v sputumu, plevralni in perikardialni tekočini, ascitesu, žolčniku, sinovijski tekočini, izcedku notranjega ušesa, steklovini, amnijski tekočini, koži, podkožju, kosteh, prostati, maternici, jajčnikih in sečnem mehurju dovolj velika koncentracija cefotaksima, ki je potrebna za učinkovitost. Na prehajanje cefotaksima v telesne tekočine ne vpliva pH niti vsebnost beljakovin. Cefotaksim odlično prehaja v možgansko tekočino in zavira večino povzročiteljev, razen bakterije *Listeria monocytogenes*. Razpolovna doba cefotaksima je pri novorojenčkih podaljšana, tako da v možganski tekočini doseže zadostno terapevtsko koncentracijo proti *E. coli* in streptokokom skupine B. Koncentracija cefotaksima je večja pri bolnikih z meningitisom in pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Velike koncentracije so v žolču, v ascitesu pri bolnikih s cirozo jeter (2,1 µg/ml do 17,6 µg/ml pri odmerku 1 g cefotaksima na 12 ur) in pri bakterijskem peritonitisu.

Cefotaksim dobro prehaja skozi posteljico. V materinem mleku ga najdemo v zelo majhnih koncentracijah.

### Biotransformacija in izločanje

Polovica cefotaksima se v jetrih presnovi v protimikrobno aktivni dezacetilcefotaksim, preostali del pa se izloči skozi ledvice. Presnovek se delno izloči skozi ledvice, del pa se ga nadalje presnovi v aktivne presnovke, ki se izločajo skozi ledvice. Razpolovna doba cefotaksima je od 0,8 ure do 1,4 ure, presnovka pa približno 2 uri. Skozi ledvice se izloči približno 60 % zdravila.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Raziskave akutne toksičnosti kažejo na majhno toksičnost pri laboratorijskih živalih (intravenska LD<sub>50</sub>)

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

presega 2 g/kg pri večini vrst). Dolgotrajno dajanje cefotaksima v odmerkih, ki so bili do 100-krat večji od odmerkov, ki se uporabljajo za zdravljenje, so živali dobro prenašale. Ne poročajo o vplivu na razmnoževanje. V literaturi ni podatkov o mutagenosti in ne o dolgotrajnih študijah o kancerogenosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Raztopina cefotaksima je inkompatibilna z aminoglikozidi.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava potekala 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.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala (steklo hidrolitske odpornosti tip II), gumijast zamašek, aluminijaska zaporka: 1 viala ali 10 vial z 1 g praška za raztopino za injiciranje/infundiranje, v škatli.

Viala (steklo hidrolitske odpornosti tip II), gumijast zamašek, aluminijaska zaporka: 1 viala ali 10 vial z 2 g praška za raztopino za injiciranje/infundiranje, v škatli.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

#### Kompatibilnost

Raztopina cefotaksima je kompatibilna z vodo za injekcije, 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml raztopino glukoze.

#### Priprava raztopine

**Za intravensko** uporabo raztopimo 1 g cefotaksima v 4 ml ali 2 g v 10 ml vode za injekcije. Zdravilo injiciramo počasi, 3 do 5 minut, neposredno intravensko ali v infuzijski sistem.

**Za kratkotrajno infuzijo** (20 minut) raztopimo 2 g cefotaksima v 40 ml vode za injekcije ali v eni od infuzijskih raztopin (9 mg/ml raztopina natrijevega klorida ali 50 mg/ml raztopina glukoze).

**Za dolgotrajno infuzijo** raztopimo 2 g cefotaksima v 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali glukoze in dajemo 50 do 60 minut.

1.3.1	Cefotaxime sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

**Za intramuskularno** uporabo raztopimo 1 g cefotaksima v 3 ml ali 2 g v 5 ml vode za injekcije.

Injiciramo globoko v glutealno mišico.

Raztopina, ki vsebuje 1 g cefotaksima v 14 ml vode za injekcije, je izotonična.

Uporabljamo samo sveže pripravljene raztopine. V hladilniku shranjene raztopine ostanejo uporabne 24 ur (glejte poglavje 6.3). Sveže pripravljene injekcijske in infuzijske raztopine so rahlo rumenkaste barve.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/93/00961/001-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 12. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 1. 2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.5.2018