

1. NAZIV LIJEKA

Cefotaksim Swyssi 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g cefotaksima (u obliku cefotaksimnatrija)

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan gram Cefotaksima Swyssi sadrži približno 48 mg (2,09 mmol) natrija, vidjeti dio 4.4.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do blago žuti prašak bez vidljivih tragova kontaminacije.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cefotaksim je indiciran u liječenju sljedećih infekcija koje su uzrokovane patogenima osjetljivim na cefotaksim (vidjeti dio 5.1):

- Infekcije donjeg respiratornog trakta;
- Infekcije bubrega i gornjeg urinarnog trakta;
- Infekcije kože i mekih tkiva;
- Infekcije kostiju ili zglobova;
- Genitalne infekcije, uključujući gonoreju;
- Infekcije trbušne šupljine (uključujući peritonitis);
- Meningitis;
- Lajmska bolest (posebno stadiji II i III);
- Endokarditis;
- Bakteriemija povezana ili za koju se sumnja da je povezana s gore navedenim infekcijama.

Profilaksa:

Perioperativna profilaksa kada je bolesnik pod povećanim rizikom od infekcije.

Prilikom primjene cefotaksima potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću uporabu antimikrobnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Kliničko iskustvo pokazuje da se cefotaksim treba primijeniti intravenski kod teških i kompliciranih infekcija.

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina uobičajeno dobivaju 1 do 2 g cefotaksima svakih 12 sati.

U teškim slučajevima dnevna doza se može povećati na 12 g. Veće dnevne doze moraju se podijeliti u najmanje 3 do 4 pojedinačne doze u razmacima od 8 ili 6 sati.

Sljedeća tablica može se koristiti kao smjernica za doziranje:

Vrsta infekcije	Pojedinačna doza cefotaksima	Interval doziranja	Dnevna doza cefotaksima
Nekomplikirane infekcije	1g	12 sati	2g
Umjerene infekcije	1-2g	12 sati	2-4g
Teške infekcije	2-3g	6-8 sati	6-12g

Pedijatrijska populacija

Adolescenti i djeca starija od 12 godina dobivaju istu dozu kao odrasli.

Dojenčadi i djeci do 12 godina daje se 50 do 100 mg cefotaksima (do 150 mg) po kilogramu tjelesne težine dnevno, ovisno o težini infekcije, podijeljeno u jednake pojedinačne doze koje se daju u razmaku od 12 do 6 sati. U pojedinačnim slučajevima - osobito u situacijama opasnim po život - može biti potrebno povećati dnevnu dozu na 200 mg cefotaksima po kilogramu tjelesne težine. Pojedinačna doza ne smije biti veća od 2 g.

Prijevremeno rođena djeca

U nedonoščadi treba uzeti u obzir bubrežni klirens nije u potpunosti razvijen. Ne smiju se prekoračiti doze cefotaksima od 50 mg/kg/dan.

Posebne preporuke za doziranje

Gonoreja

Za liječenje gonoreje u odraslih primjenjuje se 0,5 g cefotaksima intramuskularno kao jedna doza. U slučaju manje osjetljivih mikroorganizama može biti potrebno povećanje doze. Prije početka terapije napraviti test na sifilis.

Perioperativna profilaksa infekcija

Za perioperativnu profilaksu infekcija preporučuje se primjena 1 do 2 g cefotaksima 30 do 60 minuta prije početka operacije. Ovisno o riziku od infekcije, ista se doza može primijeniti više puta.

Lajmska bolest

Primjenjuje se dnevna doza od 6 g cefotaksima (tijekom 14 do 21 dana). Dnevna doza obično je bila podijeljena u 3 pojedinačne doze (2 g cefotaksima 3 puta dnevno), ali u pojedinačnim slučajevima primjenjivana je i u 2 pojedinačne doze (3 g cefotaksima 2 puta dnevno). Ove preporuke za doziranje ne temelje se na kontroliranim kliničkim ispitivanjima, već na promatranjima pojedinačnih slučajeva.

Kombinirana terapija

Kombinirana terapija cefotaksima s aminoglikozidima indicirana je u nedostatku antibiograma kod teških infekcija opasnih po život. Kada se kombinira s aminoglikozidima, mora se pratiti funkcija bubrega.

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

Za profilaksu infekcija u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom može biti indicirana kombinacija s drugim prikladnim antibioticima.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon uobičajene početne doze, doza održavanja mora se smanjiti na polovicu uobičajene doze u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/minuti uz održavanje intervala doziranja.

Ovisno o težini infekcije, bolesnici na hemodijalizi dobivaju 1 do 2 g cefotaksima dnevno. Na dan hemodijalize cefotaksim se mora dati nakon postupka dijalize.

Ovisno o težini infekcije, bolesnici na peritonealnoj dijalizi dobivaju 1 do 2 g cefotaksima dnevno. Cefotaksim se ne eliminira peritonealnom dijalizom.

Način primjene

Intravenska i intramuskularna primjena

Intravenska injekcija.

Za i.v. injekcije Cefotaksima Swyssi 1g se otopi u 4 ml vode za injekcije, zatim se otopina ubrizga izravno u venu tijekom 3 do 5 minuta.

Potencijalno po život opasne aritmije primijećene su kod brzog ubrizgavanja kroz središnji venski kateter (vidjeti također dio 4.4).

Infuzija

Za kratkotrajnu intravenoznu infuziju Cefotaksima Swyssi 1 g se otopi u 40 ml do 50 ml vode za injekcije ili kompatibilne tekućine za intravenoznu infuziju, otopinu treba primijeniti tijekom 20 minuta.

Za dugotrajnu intravenoznu infuziju Cefotaksima Swyssi 2 g se otopi u 100 ml 0,9 %-tnog natrijevog klorida, 5 %-tne glukoze, 0,9 %-tnog natrijevog klorida + 5 %-tne glukoze. Druge kompatibilne tekućine za infuziju (npr. otopina Ringer-laktata, Ringerova otopina) također se mogu koristiti za otopinu

Za intramuskularnu injekciju

Cefotaksim Swyssi 1 g se otopi u 4 ml vode za injekcije. Zatim injekciju treba primijeniti duboko u gluteus. Bol kod intramuskularne injekcije može se izbjeći otapanjem 1 g cefotaksima u 4 ml 1% -tne otopine lidokainklorida.

Treba izbjegavati intravensku injekciju jer primjena lidokaina uzrokuje nemir, tahikardiju, smetnje provodljivosti, kao i povraćanje i konvulzije.

Cefotaksim s dodatkom lidokaina ne smije se davati djeci mlađoj od 30 mjeseci.

Moraju se uzeti u obzir informacije za stručnjake o pripravku koji sadrži lidokain.

Preporuča se jednostrano ubrizgavanje najviše 4 ml. Ako dnevna doza prelazi 2 g cefotaksima ili ako se cefotaksim ubrizgava češće od dva puta dnevno, preporučuje se intravenska primjena. Trajanje liječenja ovisi o tijeku bolesti.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na cefotaksim ili bilo koji drugi cefalosporin.

Prethodna neposredna i/ili teška reakcija preosjetljivosti na penicilin ili bilo koji beta-laktamski antibiotik.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anafilaktičke reakcije

Teške akutne (uključujući smrtonosne) reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, bronhospazam, anafilaktički šok) mogu se pojaviti s primjenom cefotaksima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). U tim slučajevima treba prekinuti primjenu cefotaksima i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebna oprez je potreban u bolesnika koji su imali bilo kakvu alergijsku reakciju na peniciline ili bilo koje druge beta-laktamske antibiotike, jer može doći do križnih reakcija (za kontraindikacije zbog poznatih reakcija preosjetljivosti vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s poviješću alergije na druge alergene (npr. s peludnom groznicom ili bronhalnom astmom) cefotaksim također treba primjenjivati s posebnim oprezom, jer je povećan rizik od ozbiljnih reakcija preosjetljivosti.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijekove s

eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne prijavljene su u vezi s liječenjem cefotaksimom (vidjeti dio 4.8).

U trenutku propisivanja bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima kožnih reakcija.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, terapiju cefotaksimom je potrebno odmah obustaviti. Ako je bolesnik razvio AGEF, SJS, TEN ili DRESS uz primjenu cefotaksima, liječenje cefotaksimom ne smije se ponovno započeti i treba ga trajno prekinuti.

U djece se pojava osipa može zamijeniti s osnovnom infekcijom ili alternativnim infektivnim procesom, a liječnici bi trebali razmotriti mogućnost reakcije na cefotaksim u djece koja razvijaju simptome osipa i vrućice tijekom terapije cefotaksimom.

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

Dijareja, osobito teška i/ili perzistentna, tijekom liječenja ili u početnim tjednima nakon liječenja, može biti simptomatska za bolest povezanu s *Clostridioides difficile* (CDAD).

CDAD može varirati u težini od blage do opasne po život. Najteži oblik, kao što je pseudomembranozni kolitis može biti smrtonosan. Ako se sumnja na pseudomembranozni kolitis, terapiju cefotaksimom treba prekinuti i odmah započeti odgovarajuće liječenje (npr. primjena posebnih antibiotika/kemoterapeutika čija je učinkovitost klinički dokazana). Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku crijeva. Bolest povezana s *Clostridioides difficile* može biti potaknuta fekalnom opstrukcijom.

Hematološke reakcije

Tijekom liječenja mogu se razviti leukopenija, neutropenija i, rjeđe, zatajenje koštane srži, pancitopenija ili agranulocitoza, osobito tijekom dulje primjene. Stoga je potrebno provjeriti krvnu sliku ako terapija traje dulje od 7 dana. Ako se krvna slika promijeni, treba razmotriti prekid liječenja cefotaksimom.

Prijavljeni su pojedini slučajevi eozinofilije i trombocitopenije, brzo reverzibilne nakon prekida uzimanja cefotaksima. Također su prijavljeni slučajevi hemolitičke anemije (vidjeti dio 4.8).

Encefalopatija

Beta-laktamski antibiotici, uključujući cefotaksim, mogu povećati bolesnikov rizik od razvoja encefalopatije, npr. ekscitacije središnjeg živčanog sustava, mioklonusa, smetenosti, poremećaja svijesti, poremećaja kretanja i napadaja. Ovo se posebice odnosi na slučajeve primjene visokih doza, predoziranja ili u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Bolesnicima treba savjetovati da se odmah obrate liječniku ako se pojave takve reakcije.

Ako se napadaji dogode, potrebno je slijediti standardne interventne mjere i možda će biti potrebno prekinuti liječenje cefotaksimom nakon procjene omjera koristi i rizika.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije, dozu treba prilagoditi u skladu s izračunatim klirensom kreatinina (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez ako se cefotaksim primjenjuje zajedno s aminoglikozidima; probenecidom ili drugim nefrotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

U ovih bolesnika, u starijih osoba i onih s već postojećim oštećenjem bubrega, potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju.

Mjere opreza pri primjeni

U pojedinim bolesnika prijavljene su potencijalno životno ugrožavajuće srčane aritmije nakon brze injekcije cefotaksima putem centralnog venskog katetera (CVC). Stoga se treba pridržavati preporučene brzine ubrizgavanja (vidjeti dio 4.2).

Superinfekcija

Kao i kod svake primjene antibiotika, primjena cefotaksima (osobito u slučaju dugotrajnog liječenja) može dovesti do razmnožavanja patogena koji su neosjetljivi na korišteni lijek. Obratite pozornost na znakove moguće naknadne infekcije takvim patogenima.

Naknadne infekcije moraju se odgovarajuće liječiti.

Učinci na laboratorijske testove

Kao i kod drugih cefalosporina, kod nekih bolesnika liječenih cefotaksimom Coombsov test je pozitivan. Ovaj fenomen može utjecati na test određivanja krvne grupe. Ispitivanje glukoze u mokraći s nespecifičnim redukcijskim sredstvima može dati lažno pozitivne rezultate. Ovaj fenomen nije uočen kada se koristi specifična metoda glukoza-oksidade.

Unos natrija

Ovaj lijek sadrži 48 mg (2,09 mmol) natrija po bočici od 1 g, što odgovara 2,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antibiotici

Cefotaksim se ne smije kombinirati s bakteriostaticima (npr. tetraciklinima, eritromicinom, kloramfenikolom ili sulfonamidima), budući da je primijećen antagonistički učinak u odnosu na antibakterijski učinak *in vitro*.

U kombinaciji s aminoglikozidima može se postići sinergistički učinak.

Urikozurici

Probenecid ometa bubrežni tubularni prijenos cefotaksima, što rezultira približno dvostrukim povećanjem izloženosti cefotaksimu i polovičnim smanjenjem bubrežnog klirensa pri terapijskim dozama. Zbog velikog terapijskog indeksa cefotaksima, smanjenje doze nije potrebno u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, dok prilagodba doze može biti indicirana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nefrotoksični agensi

Kao i kod drugih cefalosporina, bubrežnu funkciju treba pratiti u kombinaciji s lijekovima koji potencijalno oštećuju bubrege (npr. aminoglikozidni antibiotici, polimiksin B i kolistin) ili snažnim diureticima (npr. furosemid) zbog nefrotoksičnosti navedenih tvari (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Nije utvrđena sigurna primjena cefotaksima tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost. Međutim, nema odgovarajućih kontroliranih studija na trudnicama. Cefotaksim prelazi ljudsku placentu. Stoga se cefotaksim ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako očekivana korist ne premašuje mogući rizik.

Dojenje:

Cefotaksim se izlučuje u majčinom mlijeku.

Ako se cefotaksim koristi tijekom dojenja, ne može se isključiti učinak na fiziološku crijevnu floru, kao ni mogućnost pojave dijareje, kolonizacije gljivicama, a možda ni senzibilizacija dojenčeta. Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili će prekinuti liječenje cefotaksimom. Treba uzeti u obzir i dobrobit dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prema dosadašnjim iskustvima, cefotaksim u niskim do srednjim dozama nema utjecaja na sposobnost koncentracije i sposobnost reagiranja.

Visoke doze cefotaksima, osobito u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, mogu uzrokovati encefalopatiju (npr. smetenost, poremećaj svijesti, abnormalne pokrete i konvulzije) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili strojevima ako se pojave takvi simptomi.

4.8 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo Često (≥1/10)	Često (≥1/100 to <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije				Superinfekcija (vidjeti dio 4.4), npr. oralna ili vaginalna kandidijaza ¹
Poremećaji krvnog i limfnog sustava			Granulocitopenija Leukopenija Eoziofilija Trombocitopenija	Zatajenje koštane srži Pancitopenija Neutropenija Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4) Hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			Jarisch-Herxheimerova reakcija ²	Anafilaktičke reakcije Angioedem Bronhospazam Anafilaktički šok
Poremećaji živčanog sustava			Konvulzije (vidjeti dio 4.4)	Glavobolja Vrtoglavica Encefalopatija ³ (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji				Tahikardija Aritmija nakon brze bolus infuzije kroz centralni venski kateter
Poremećaji probavnog sustava			Dijareja Gubitak apetita	Mučnina Povraćanje Bolovi u trbuhu Enterokolitis (također hemoragični), Pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči			Povišenje jetrenih enzima (ALAT, ASAT, LDH, gama-GT i/ili alkalna fosfataza) i/ili bilirubina ⁵	Hepatitis ⁴ (ponekad sa žuticom)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip Svrbež Urtikarija	Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, Toksična epidermalna nekroliza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Problemi sa zglobovima (npr. oticanje)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Smanjenje bubrežne funkcije/povišenje kreatinina (osobito kada se propisuje zajedno s aminoglikozidima)	Akutno zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4) Intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Za i.m. formulacije: Bol na mjestu ubrizgavanja Također: Otvrdnuće		Vrućica Upalne reakcije na mjestu primjene, uključujući flebitis/tromboflebitis	Za brzu i.v. injekciju: Navale crvenila i povraćanje

¹ Kao i kod drugih antibiotika, primjena cefotaksima, osobito ako je produljena, može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama. Neophodna je ponovljena procjena stanja bolesnika. Ako tijekom terapije dođe do superinfekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

² Tijekom liječenja infekcija spirohetama (npr. lajmske bolesti), može se razviti Jarisch-Herxheimerova reakcija s vrućicom, zimicom, glavoboljom i problemima sa zglobovima. Nakon nekoliko tjedana liječenja lajmske bolesti prijavljeni su jedan ili više sljedećih simptoma: osip na koži, svrbež, vrućica, leukopenija, povišeni jetreni enzimi, poteškoće s disanjem, problemi sa zglobovima. Ove manifestacije djelomično odgovaraju simptomima osnovne bolesti liječenih bolesnika.

³ Beta-laktami, uključujući cefotaksim, predisponiraju bolesnika za rizik od encefalopatije (što može uključivati konvulzije, smetenost, poremećaj svijesti, poremećaje kretanja), osobito u slučaju predoziranja ili oštećenja bubrega.

⁴ Postmarketinško iskustvo

⁵ Povišenje jetrenih enzima ili bilirubina rijetko prelazi dvostruku gornju granicu normale i ukazuje na različite oblike oštećenja jetre (obično kolestatske, većinom asimptomatske).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, uz prekid uzimanja lijeka mogu biti potrebne mjere za ubrzanje eliminacije lijeka. Cefotaksim se može ukloniti hemodijalizom, dok je peritonealna dijaliza neučinkovita u eliminaciji cefotaksima. Ne postoji specifičan antidot.

Simptomi predoziranja

Predožiranje u strogom smislu nisu poznata kod ljudi. Simptomi uglavnom odgovaraju profilu nuspojava. Pri primjeni beta-laktamskih antibiotika, uključujući cefotaksim, postoji rizik od razvoja encefalopatije s ekscitacijom središnjeg živčanog sustava, mioklonusom, smetenošću, poremećajem svijesti, poremećajima kretanja i napadajima. Primjenom visokih doza, predožiranjem, te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, epilepsijom i meningitisom povećava se rizik od pojave ove nuspojave.

Hitne mjere

Centralno potaknuti spazmi mogu se liječiti diazepamom ili fenobarbitonom, ali ne i fenitoinom. U slučaju anafilaktičkih reakcija potrebno je odmah poduzeti uobičajene hitne mjere, ako je moguće već na prvi znak šoka. Inače, prema potrebi, preporučuje se simptomatsko liječenje nuspojave.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu. Cefalosporini treće generacije,
ATK oznaka: J01DD01

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja cefotaksima temelji se na inhibiciji sinteze bakterijske stanične stijenke (tijekom razdoblja rasta) uzrokovane blokiranjem proteina koji vežu penicilin (PBP) poput transpeptidaza. To rezultira baktericidnim učinkom.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Učinkovitost uglavnom ovisi o duljini vremena tijekom kojeg je razina lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) patogena.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na cefotaksim može biti uzrokovana sljedećim mehanizmima:

- Inaktivacija beta-laktamazama:
Cefotaksim se može hidrolizirati određenim beta-laktamazama, posebno beta-laktamazama proširenog spektra (ESBL), koje se pojavljuju u sojevima *Escherichia coli* ili *Klebsiella pneumoniae*, ili konstitutivno formiranim beta-laktamazama tipa AmpC, koje se mogu otkriti npr. kod *Enterobacter cloacae*. Kod infekcija uzrokovanih bakterijama s inducibilnom AmpC beta-laktamazom i *in vitro* osjetljivošću na cefotaksim, postoji rizik da se mogu odabrati mutanti s konstitutivnom (derepresiranom) proizvodnjom AmpC beta-laktamaze.
 - Smanjeni afinitet PBP-a prema cefotaksimu:
Stečena rezistencija pneumokoka i drugih streptokoka uzrokovana je modifikacijama već postojećih PBP-a kao posljedicom procesa mutacije. Za razliku od ovoga što se tiče meticilin- (oksacilin-) rezistentnog stafilokoka, za rezistenciju je odgovorno stvaranje dodatnog PBP sa smanjenim afinitetom prema cefotaksimu.
 - Neodgovarajuće prodiranje cefotaksima kroz vanjsku staničnu membranu gram-negativnih bakterija tako da je inhibicija PBP-a nedovoljna.
 - Cefotaksim se može aktivno transportirati izvan stanice efluksnim pumpama.
- Cefotaksim je potpuno križno rezistentan na ceftriakson i djelomično druge peniciline i cefalosporine.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti za MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) koje je utvrdilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za cefotaksim navedene su ovdje:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitoria-koncentracija-mic-breakpoints_en.xlsx

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za odabrane vrste, a lokalne informacije o rezistenciji su poželjne, osobito kod liječenja teških infekcija. Ako je učinkovitost cefotaksima upitna zbog lokalne prevalencije rezistencije, potrebno je potražiti stručno mišljenje o izboru terapije. Osobito u slučaju ozbiljnih infekcija ili neuspjeha terapije, treba tražiti mikrobiološku dijagnozu uključujući provjeru mikroorganizma i njegove osjetljivosti.

STANDARDNO OSJETLJIVE VRSTE
Gram-pozitivni aerobi
<i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (uključujući sojeve rezistentne na penicilin)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negativni aerobi
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^o
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoea</i> ^o
<i>Neisseria meningitidis</i> ^o
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJAMOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
Gram-pozitivni aerobi
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gram-negativni aerobi
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>

<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [#] %
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobi
<i>Bacteroides fragilis</i>
INHERENTNO REZISTENTNE VRSTE
Gram-pozitivni aerobi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (otporan na meticilin)
Gram-negativni aerobi
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi
<i>Clostridioides difficile</i>
Drugi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

° Nisu bili dostupni aktualni podaci kada je tablica objavljena. Osjetljivost se pretpostavlja u primarnoj literaturi, standardnim radovima i preporukama za terapiju.

+ U barem jednoj regiji stopa rezistencije je >50%.

% Sojevi koji proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL) uvijek su rezistentni.

U ambulatnom sektoru stopa rezistencije je <10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Cefotaksim je za parenteralnu primjenu. Srednje vršne koncentracije 5 minuta nakon intravenske primjene su oko 81 – 102 mg/l, a 46 mg/l nakon 15 minuta nakon doze od 1 g cefotaksima. Srednje vršne koncentracije 8 minuta nakon i. v. injekcije 2 g cefotaksima rezultirala je izmjerenim serumskim koncentracijama od 167 do 214 mg/l. Nakon intramuskularne primjene, maksimalne koncentracije u serumu (oko 20 mg/l nakon 1 g) postižu se unutar 30 minuta.

Distribucija

Cefotaksim dobro prodire u tkivo, prolazi placentalnu barijeru i postiže visoke koncentracije u fetalnom tkivu (do 6 mg/kg). Samo mali postotak izlučuje se u majčino mlijeko (koncentracije u majčinom mlijeku: 0,4 mg/l nakon 2 g).

U slučaju upaljene moždane ovojnice, cefotaksim i desacetil-cefotaksim prodiru u likvorni prostor i tamo postižu terapijski učinkovite koncentracije (npr. kod infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama i pneumokokom).

Prividni volumen distribucije je 21-37 l. Vezanje za proteine u serumu je oko 25-40%.

Biotransformacija

Cefotaksim se djelomično metabolizira u ljudi. Otprilike 15-25% parenteralne doze se metabolizira u desacetil-cefotaksim. Metabolit ima dobro antibakterijsko djelovanje protiv širokog spektra patogena.

Uz desacetil-cefotaksim, postoje još dva neaktivna laktone. Lakton nastaje iz desacetil-cefotaksima kao kratkotrajni međuproizvod koji se ne može detektirati niti u urinu niti u plazmi, jer se brzo pretvara u stereoizomere laktone s otvorenim prstenom (beta-laktamski prsten). Oni se također izlučuju urinom.

Eliminacija

Glavni put izlučivanja cefotaksima i desacetil-cefotaksima je kroz bubrege. Samo mala količina (2%) cefotaksima se izlučuje u žuč. U urinu prikupljenom unutar 6 sati 40 – 60% primijenjene doze cefotaksima izlučuje se kao nepromijenjeni cefotaksim, a 20% se nalazi kao desacetil-cefotaksim. Nakon primjene radioaktivno obilježenog cefotaksima više od 80% može se otkriti u urinu; 50 – 60% ove frakcije je nepromijenjeni cefotaksim, a ostatak sadrži 3 metabolita.

Ukupni klirens cefotaksima je 240 – 390 ml/min, a bubrežni klirens je 130 – 150 ml/min.

Poluživot u serumu je 50 – 80 min. U starijih osoba, poluvrijeme eliminacije cefotaksima je 120 – 150 minuta.

U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 3 – 10 ml/min) poluvrijeme eliminacije cefotaksima u serumu može se produljiti na 2,5 – 10 sati.

U tim se uvjetima cefotaksim nakuplja samo u maloj mjeri, za razliku od aktivnih i neaktivnih metabolita.

I cefotaksim i desacetil cefotaksim se u većoj mjeri eliminiraju iz krvi hemodijalizom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost cefotaksima je vrlo niska. Ovisno o vrsti, LD50 nakon i. v. primjene u pokusima na životinjama varira. U miševa i štakora iznosi 9 do 11 g/kg tjelesne težine. Nakon supkutane primjene, vrijednosti LD50 za miševe i štakore stare 7 dana iznose 6,1 do 7,4 g/kg tjelesne težine, a za ženke miševa 18,7 g/kg tjelesne težine.

Mutageni potencijal

Ispitivanja *in vivo* na koštanoj srži štakora i miševa ne ukazuju na mutageni potencijal cefotaksima.

Reproduktivna toksičnost

Cefotaksim prolazi placentu. Nakon intravenske primjene 1 g cefotaksima tijekom poroda, izmjerene su vrijednosti od 14 µg/ml u serumu pupkovine u prvih 90 minuta nakon primjene, koje su pale na oko 2,5 µg/ml do kraja drugog sata nakon aplikacije. Najviša koncentracija izmjerena u amnionskoj tekućini nakon 3-4 sata bila je 6,9 µg/ml.

Vrijednost premašuje MIK za većinu gram-negativnih patogena.

Studije na miševima i štakorima nisu ukazale da cefotaksim ima bilo kakva teratogena svojstva.

Plodnost izloženih životinja nije zabilježena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Sa cefotaksimom nisu kompatibilni:

- otopina natrijevog hidrogenkarbonata;
- infuzijske otopine s pH većim od 7;
- aminoglikozidi.

Cefotaksim se ne smije miješati s drugim lijekovima dok se ne ispita mogućnost miješanja (za kompatibilnost s otopinama za infuziju vidjeti dio 4.2).

Inkompatibilnost s drugim antibioticima/kemoterapijskim sredstvima

Zbog fizikalno-kemijske inkompatibilnosti sa svim aminoglikozidima, cefotaksim se ne smije davati u štrcaljki ili infuzijskoj otopini koja sadrži aminoglikozide. Dva antibiotika treba primijeniti odvojenim sistemima, na različitim mjestima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 3 godine.

Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni rekonstituiranog i odmah dodatno razrijeđenog lijeka tijekom 24 sata na 2-8°C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne smiju biti dulji od 24 sata na 2 do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Čuvati bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cefotaksim Swyssi dostupan je u bezbojnim prozirnim staklenim bočicama tipa III, od 15 ml, zatvorenim čepom od bromobutilne gume i aluminijskom kapicom.

Cefotaksim Swyssi dostupan je u pakiranjima od 1, 5, 10, 25, 50, 60 ili 100 bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Priprema otopina za injekcije i infuzije

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Upute za pripremu otopina za injekciju/infuziju

Za i.m. injekciju Cefotaksima Swyssi 1 g se otopi u 4 ml vode za injekcije ili 1%-tne otopine lidokainklorida.

Za i.v. injekciju Cefotaksim aSwyssi 1 g se otopi u najmanje 4 ml vode za injekcije.

Za i.v. infuziju Cefotaksima Swyssi 1 g se otopi u 10 ml kompatibilne tekućine za intravensku infuziju.

Nakon rekonstitucije otopinu treba premjestiti u 40 ml istog otapala.

Kompatibilne tekućine za intravensku infuziju: natrijev klorid 0,9 %, glukoza 5 %, natrijev klorid 0,9 % + glukoza 5 %, Ringerova otopina, Ringerova laktatna otopina ili voda za injekcije.

Otopine za injekciju ili infuziju su bistre, žućkaste otopine.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14,
60528 Frankfurt na Majni,
Njemačka
tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

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

HR-H-544098716

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. veljače 2025.

Datum posljednje obnove: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-