

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cefotaxime Swyssi 1 g por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 g cefotaximot (cefotaxim-nátrium formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

A Cefotaxime Swyssi körülbelül 48 mg (2,09 mmol) nátriumot tartalmaz grammonként, lásd 4.4 pont.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz.

Szennyeződés látható jeleitől mentes, fehér vagy enyhén sárga színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cefotaxime Swyssi az alábbi fertőzések kezelésére javallott, amennyiben a fertőzést cefotaximra érzékeny kórokozó okozza:

- alsó légúti fertőzések;
- a vese és a felső húgyutak fertőzései;
- bőr- és lágyrészfertőzések;
- csont- és ízületi fertőzések;
- genitális fertőzések, beleértve a gonorrhoea;
- hasüregi fertőzések (beleértve a peritonitis);
- meningitis;
- Lyme-kór (különösen II. és III. stádium);
- endocarditis;
- igazoltan vagy feltételezetten a fenti fertőzések által okozott bacteraemia.

Profilaxis

Perioperatív profilaxis, ha a betegnél fokozott a fertőzés kockázata.

A cefotaxim alkalmazásakor figyelembe kell venni az antimikrobiális szerek helyes alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az adagolás és az alkalmazás módja a fertőzés súlyosságától, a kórokozó érzékenységétől és a beteg állapotától függ.

A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a cefotaximot súlyos és szövődményes fertőzések esetén intravénásan kell alkalmazni.

Felnőttek és 12 év feletti gyermekek és serdülők

Felnőttek és 12 év feletti gyermekek és serdülők szokásos adagja 1-2 g cefotaxim 12 óránként.

Súlyos esetekben a napi dózis 12 g-ra emelhető. A nagyobb napi dózisokat legalább 3-4 különálló dózissal kell osztani 8 vagy 6 órás időközökkel.

Az alábbi táblázat az adagolásra vonatkozó iránymutatásként használható:

A fertőzés típusa	Egyszeri cefotaxim dózis	Adagolási intervallum	Napi cefotaxim dózis
Szövődménymentes fertőzés	1 g	12 óra	2 g
Közepesen súlyos fertőzés	1-2 g	12 óra	2-4 g
Súlyos fertőzés	2-3 g	6-8 óra	6-12 g

Gyermekek és serdülők

A 12 év feletti gyermekek és serdülők ugyanazt a dózist kapják, mint a felnőttek.

Csecsemőknek és legfeljebb 12 éves gyermekeknek a fertőzés súlyosságától függően naponta 50-100 mg (legfeljebb 150 mg) cefotaximot kell adni testtömegkilogrammonként, (6-)12 órás időközönként adott egyenlő egyszeri dózisokra osztva. Egyedi esetekben – különösen életveszélyes helyzetekben – szükséges lehet a napi cefotaxim dózist testtömegkilogrammonként 200 mg-ra emelni. Az egyszeri dózis nem haladhatja meg a 2 g-ot.

Koraszülött csecsemők

Koraszülötteknél figyelembe kell venni a renális clearance éretlenségét.

Az 50 mg/ttkg/nap cefotaxim dózist nem szabad túllépni.

Különleges adagolási ajánlások

Gonorrhea

Felnőttek gonorrheájának kezelésére 0,5 g cefotaximot kell egy alkalommal, intramuscularisan alkalmazni. Kevésbé érzékeny kórokozók esetén a dózis emelésére lehet szükség. A terápia megkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg nem szenved-e szifiliszben.

Perioperatív profilaxis

A perioperatív fertőzés megelőzésre 1-2 g cefotaxim alkalmazása javasolt a műtét megkezdése előtt 30-60 perccel. A fertőzésveszélytől függően ugyanaz a dózis ismételt is beadható.

Lyme-kór

Napi 6 g cefotaxim dózist kell alkalmazni (14-21 napig). A napi dózist általában 3 részre osztották (naponta 3-szor 2 g cefotaxim), de egyedi esetekben 2 részletben is alkalmazták (naponta 2-szer 3 g cefotaxim). Ezek az adagolási ajánlások nem kontrollós klinikai vizsgálatokon, hanem egyedi esetek megfigyelésén alapulnak.

Kombinációs terápia

A cefotaxim és az aminoglikozidok kombinációs terápiaja antibiogram hiányában súlyos, életveszélyes fertőzésekben javallott. Aminoglikozidokkal való kombináció esetén monitorozni kell a vesefunkciót.

Az aminoglikozidokat a cefotaximtól elkülönítve kell beadni (lásd még a 6.2 pontot).

Legyengült immunrendszerű betegeknél a fertőzés megelőzésére egyéb, megfelelő antibiotikumokkal való kombináció is javallott lehet.

Veseelégtelenség

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance kisebb, mint 10 ml/perc, az 1 g telítő dózis után a fenntartó napi dózist a normál dózis felére kell csökkenteni az adagolási intervallumok változtatása nélkül.

A fertőzés súlyosságától függően a hemodializált betegeknél naponta 1-2 g cefotaximot kell adni. A hemodialízis napján a cefotaximot a dialízis után kell beadni.

A fertőzés súlyosságától függően a peritoneális dialízisben részesülő betegeknél naponta 1-2 g cefotaximot kell adni. A peritoneális dialízis nem távolítja el a cefotaximot.

Az adagolás módja

Intravénás és intramuscularis alkalmazás

Intravénás injekció

Iv. injekcióhoz 1 g Cefotaxime Swyssi-t 4 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani, majd az oldatot közvetlenül a vénába fecskendezni 3-5 perc alatt.

Centrális vénás katéteren keresztül történő gyors beadás esetén potenciálisan életveszélyes ritmuszavarokat figyeltek meg (lásd még 4.4 pont).

Infúzió

Rövid intravénás infúzióhoz 1 g Cefotaxime Swyssi-t 40-50 ml injekcióhoz való vízben vagy kompatibilis intravénás infúziós folyadékban kell feloldani, és az oldatot 20 perc alatt kell beadni. Hosszan tartó intravénás infúzióhoz 2 g Cefotaxime Swyssi-t 100 ml, 0,9%-os nátrium-klorid oldatban, 5%-os glükóz oldatban, 0,9%-os nátrium-klorid + 5%-os glükóz oldatban kell feloldani. Más kompatibilis infúziós folyadékok (pl. Ringer-laktát oldat, Ringer-oldat) is használhatók a feloldáshoz.

Intramuscularis injekcióhoz

1 g Cefotaxime Swyssi-t 4 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani. Ezután az injekciót mélyen intraglutealisán kell beadni. Az intramuscularis injekció fájdalma elkerülhető 1 g cefotaxim 4 ml, 1%-os lidokain-hidroklorid oldatban történő feloldásával.

Az intravascularis beadást kerülni kell, mivel a lidokain beadása nyugtalanságot, tachikardiát, ingerületvezetési zavarokat, valamint hányást és izomgörcsöket okoz.

A lidokain-tartalmú oldószerrel elkészített cefotaxim nem adható 30 hónaposnál fiatalabb gyermekeknek.

A szakembereknek szóló, lidokain-tartalmú készítményre vonatkozó információkat figyelembe kell venni.

Egy oldalra legfeljebb 4 ml beadása javasolt. Ha a napi dózis meghaladja a 2 g cefotaximot, vagy ha a cefotaximot napi kettőnél több alkalommal kell beadni, intravénás alkalmazás javasolt. A kezelés időtartama a betegség lefolyásától függ.

A gyógyszer beadás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A cefotaximmal vagy bármely más cefalosporinnal szembeni túlérzékenység.

Korábbi azonnali és/vagy súlyos túlérzékenységi reakció penicillinnel, vagy bármely béta-laktám antibiotikummal szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Anaphylaxiás reakciók

A cefotaxim alkalmazásakor súlyos akut (beleértve a halálos kimenetelű) túlérzékenységi reakciók (például angioödéma, bronchospasmus, anaphylaxiás sokk) léphetnek fel (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Ezekben az esetekben a cefotaxim adását abba kell hagyni és megfelelő kezelést kell indítani.

Különös elővigyázatosság javasolt azoknál a betegeknél, akiknél korábban penicillinekkal vagy más béta-laktám antibiotikumokkal szemben bármilyen allergiás reakciót tapasztaltak, mivel keresztreakciók léphetnek fel (az ismert túlérzékenységi reakciók miatti ellenjavallatokat lásd a 4.3 pontban).

Más allergénekre érzékeny betegeknél (pl. szénanátha vagy asthma bronchiale) a cefotaximot szintén különös óvatossággal kell alkalmazni, mivel fokozott a súlyos túlérzékenységi reakciók kockázata.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), köztük akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP), Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysist (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) jelentettek a cefotaxim-kezeléssel összefüggésben

a forgalomba hozatalt követően, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont).

A gyógyszer felírásakor a betegeket tájékoztatni kell a bőrreakciók jeleiről és tüneteiről.

Amennyiben ilyen reakciók kialakulására utaló jelek és tünetek lépnek fel, a cefotaxim-kezelést azonnal le kell állítani. Ha a betegnél a cefotaxim alkalmazásakor AGEP, SJS, TEN vagy DRESS jelentkezik, akkor ez a beteg soha többé nem kezelhető cefotaximmal, és a kezelést véglegesen le kell állítani.

Gyermekeknél a bőrkiütés megjelenése összetéveszthető az alapfertőzéssel vagy más fertőzőes folyamattal, ezért az orvosnak mérlegelnie kell a cefotaximmal szembeni reakció lehetőségét azoknál a gyermekeknél, akiknél a cefotaxim-kezelés során bőrkiütés és láz jelentkezik

Clostridioides difficile okozta betegség (például pseudomembranosus colitis)

A kezelés alatt vagy a kezelést követő első hetekben jelentkező súlyos és tartós hasmenés a *Clostridioides difficile* okozta betegség (*Clostridioides difficile*-associated disease, CDAD) következménye lehet.

A CDAD súlyossága az enyhétől az életveszélyesig terjedhet. A legsúlyosabb formája, a pseudomembranosus colitis halálos kimenetelű lehet. Pseudomembranosus colitis gyanúja esetén a cefotaxim-kezelést le kell állítani és azonnal megfelelő kezelést kell indítani (pl. olyan speciális antibiotikumok/kemoterápiás szerek alkalmazása, amelyek hatásossága klinikailag bizonyított). Bélperisztaltikát gátló gyógyszereket nem szabad alkalmazni. A széklet pangás kedvezhet *Clostridioides difficile* okozta betegségnek.

Hematológiai reakciók

Leukopenia, neutropenia és ritkábban csontvelő-elégtelenség, pancytopenia vagy agranulocytosis alakulhat ki a kezelés során, különösen hosszan tartó alkalmazás után. Ezért, ha a kezelés 7 napnál hosszabb ideig tart, a vérképet ellenőrizni kell. Ha a vérkép megváltozik, meg kell fontolni a cefotaxim-kezelés megszakítását.

Néhány esetben eosinophiliáról és thrombocytopeniáról számoltak be, amelyek a cefotaxim abbahagyása után gyorsan rendeződtek. Haemolyticus anaemia eseteit is jelentették (lásd 4.8 pont).

Encephalopathia

A béta-laktám antibiotikumok, beleértve a cefotaximot is, növelhetik a betegnél az encephalopathia, például központi idegrendszeri izgalom, myoclonus, zavartság, tudatzavar, mozgászavarok és görcsrohamok kialakulásának kockázatát. Ez különösen nagy dózisok alkalmazása, túlادagolás vagy károsodott vesefunkciójú betegek esetében áll fenn (lásd 4.8 és 4.9 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy ilyen reakciók jelentkezése esetén azonnal forduljanak orvoshoz.

Ha rohamok lépnek fel, a szokásos sürgősségi eljárásokat kell követni, és az előnyök és kockázatok mérlegelése után a cefotaximmal történő kezelést esetleg abba kell hagyni.

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a dózist a számított kreatinin-clearance alapján módosítani kell (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatossággal kell eljárni aminoglikozidokkal, probeneciddel vagy más nephrotoxicus gyógyszerrel történő együttes alkalmazás során (lásd 4.5 pont).

A vesefunkciót ezeknél a betegeknél, időseknél, illetve már korábban fennálló vesekárosodásban szenvedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell.

A beadásra vonatkozó óvintézkedések

Néhány betegnél potenciálisan életveszélyes szívritmuszavarokat jelentettek a cefotaxim központi vénás katéteren (CVC) keresztül történő gyors beadását követően. Ezért az injekció beadásának ajánlott sebességet be kell tartani (lásd 4.2 pont).

Felülfertőződés

Mint minden antibiotikum alkalmazása esetén, a cefotaxim alkalmazása (különösen hosszú távú kezelésnél) az adott gyógyszerre nem érzékeny kórokozók elszaporodásához vezethet. Figyelni kell az

ilyen kórokozókval való esetleges későbbi fertőzés jeleire.
A későbbi fertőzéseket megfelelő módon kell kezelni.

Laboratóriumi vizsgálatokra kifejtett hatás

Ahogy más cefalosporinok esetében, a cefotaxim alkalmazása során a Coombs-teszt néhány betegnél pozitív eredményt ad. Ez befolyásolhatja a vérátömlesztéskor végzett keresztpróbát. Nem specifikus redukálószerrel végzett vizeletcukor-vizsgálatok álpozitív eredményt adhatnak. Ez a jelenség nem figyelhető meg glükóz-oxidáz specifikus módszer esetén.

Nátriumbevitel

Ez a gyógyszer 48 mg (2,09 mmol) nátriumot tartalmaz 1 g-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,4%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antibiotikumok

A cefotaxim nem kombinálható bakteriosztatikus szerekkel (például tetraciklinek, eritromicin, klóramfenikol vagy szulfonamidok), mivel antagonisták antibakteriális hatást figyeltek meg *in vitro*. Aminoglikozidokkal kombinálva szinergista hatás alakulhat ki.

Uricosuriás szerek

A probenecid zavarja a cefotaxim renális tubuláris transzportját, ami terápiás dózisok mellett a cefotaximin expozíciót körülbelül kétszeresére növeli, és a renális clearance-ét felére csökkenti. A cefotaxim széles terápiás indexének köszönhetően normál vesefunkciójú betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére, míg vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükség lehet a dózis módosítására (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nephrotoxikus szerek

A többi cefalosporinhoz hasonlóan, potenciálisan vesekárosító gyógyszerekkel (például aminoglikozid antibiotikumok, polimixin B és kolisztin), vagy erős vizelethajtókkal (például furoszemid) történő kombináció esetén monitorozni kell a vesefunkciót, a felsorolt anyagok nephrotoxicitása miatt (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A cefotaxim terhesség alatt történő alkalmazásának biztonságosságát nem igazolták. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak reprodukciós toxicitást. Azonban terhes nőknél nem végeztek megfelelő kontroll vizsgálatokat.

A cefotaxim átjut a placentán, ezért terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve, ha a kezeléssel járó előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

A cefotaxim bejut az anyatejbe.

A cefotaxim szoptatás alatt történő alkalmazásakor nem zárható ki a csecsemő fiziológiás bélflórájára gyakorolt hatás, a hasmenés és a sarjadzógomba-kolonizáció, valamint esetleg a csecsemő szenzitizációja sem. A Cefotaxime Swyssi alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A korábbi tapasztalatok alapján az alacsony és közepes dózisu cefotaxim nincs hatással a koncentrációs és reagáló képességekre.

A cefotaxim nagy dózisa, különösen veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, encephalopathiát (például zavartság, tudatzavar, rendellenes mozgások és konvulziók) okozhatnak (lásd 4.4 és

4.8 pont). A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ilyen tünetek jelentkezése esetén ne vezessenek gépjárművet és ne használjanak gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Nem ismert* (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések				felülfertőződés (lásd 4.4 pont), pl. orális vagy vaginális candidiasis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			granulocytopenia, leukopenia, eosinophilia, thrombocytopenia	csontvelő-elégtelenség, pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis (lásd 4.4 pont), haemolyticus anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Jarisch–Herxheimer-reakció	anaphylaxiás reakciók, angiooedema, bronchospasmus, anaphylaxiás shock
Idegrendszeri betegségek és tünetek			görcsrohamok (lásd 4.4 pont)	fejfájás, szédülés, encephalopathia ³ (lásd 4.4 pont)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				tachycardia, arrhythmia (gyors, bolus infúzióban, centrális vénás katéteren keresztül történő beadás esetén)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			hasmenés, étvágytalanság	hányinger, hányás, hasi fájdalom, enterocolitis (haemorrhagias is), pseudomembranosus colitis (lásd 4.4 pont)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			májenzimszintek emelkedése (GPT, GOT, LDH, gamma-GT és/vagy alkalikus foszfatáz), és/vagy emelkedett szérumbilirubinszint ⁵	hepatitis ⁴ (néha sárgasággal)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés	erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, akut generalizált exanthemás pustulosis (lásd 4.4 pont)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		ízületi probléma (pl. duzzanat)		

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Nem ismert* (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			csökkent veseműködés/ szérum-kreatininszint emelkedése (különösen aminosavak glikozidokkal történő együttadáskor)	akut veseelégtelenség (lásd 4.4 pont), interstitialis nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>im. alkalmazás esetén: fájdalom a beadás helyén, valamint: induratio</i>		láz, gyulladásos reakciók az injekció beadásának helyén, beleértve a phlebitist/thrombophlebitist is	<i>Gyors iv. alkalmazás esetén: bőrpír és hányás</i>

¹ Más antibiotikumokhoz hasonlóan a cefotaxim alkalmazása, különösen tartós alkalmazás esetén, a nem érzékeny organizmusok elszaporodását eredményezheti. Elengedhetetlen a beteg állapotának ismételt értékelése. Ha a terápia során felülfertőződés lép fel, megfelelő intézkedéseket kell tenni.

² Spirochaeta fertőzések (pl. Lyme-kór) kezelése során lázzal, hidegrázással, fejfájással és ízületi panaszokkal járó Jarisch-Herxheimer-reakció alakulhat ki. A Lyme-kór több hetes kezelése után a következő tünetek közül egy vagy több tünetet jelentettek: bőrkütiés, viszketés, láz, leucopenia, emelkedett májenzimszintek, légzési nehézségek, ízületi problémák. Ezek a tünetek részben megfelelnek a kezelt betegek alapbetegségének tüneteinek.

³ A béta-laktámok, beleértve a cefotaximot is, az encephalopathia kialakulásának kockázatára hajlamosítanak (amely magában foglalhat görcsöket, zavartságot, tudatzavarokat, mozgászavarokat), különösen túlادagolás vagy vesekárosodás esetén.

⁴ A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok

⁵ A májenzimszintek vagy a bilirubinszint emelkedése ritkán meghaladja a normálérték kétszeresét, és a májkárosodás különböző formáit jelzi (általában kolestatikus, többnyire tünetmentes).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a gyógyszer alkalmazásának abbahagyása mellett az elimináció gyorsítására is szükség lehet. A cefotaxim hemodialízissel eltávolítható, míg a peritoneális dialízis hatástalan a cefotaxim eliminálásában. Specifikus antidotum nincs.

A túlادagolás tünetei

A szoros értelemben vett mérgezés embernél nem ismert. A tünetek nagyrészt megfelelnek a mellékhatásprofilnak. Béta-laktám antibiotikumok, köztük a cefotaxim alkalmazásakor fennáll a központi idegrendszeri izgalommal, myoclonussal, zavartsággal, csökkent tudatállapottal, mozgászavarokkal és görcsökkel járó encephalopathia kialakulásának kockázata. Nagy dózisok alkalmazásakor, túlادagoláskor, valamint csökkent vesefunkciójú, epilepsziás és meningitisben szenvedő betegeknél fokozódik ezen mellékhatások kialakulásának kockázata.

Sürgősségi intézkedések

A centrálisan kiváltott görcsök diazepámmal vagy fenobarbitállal kezelhetők, fenitoinnal azonban

nem. Anaphylaxiás reakciók esetén a szokásos azonnali intézkedéseket kell megtenni, lehetőleg a sokk első jeleinél. Egyéb esetben a mellékhatások tüneti kezelése javasolt, amennyiben szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szerek. Harmadik generációs cephalosporinok, ATC kód: J01DD01

Hatásmechanizmus

A cefotaxim hatásmechanizmusa a baktériumok sejtfalszintézisének gátlásán alapul (a növekedés időszakában), melyet a penicillin-kötő fehérjék (*penicillin-binding proteins*, PBP-k), például a transzpeptidázok blokkolása okoz, ami baktericid hatást eredményez.

A farmakokinetika és a farmakodinámia közötti összefüggés

A hatásosság alapvetően attól függ, hogy a gyógyszer szint mennyi ideig van a kórokozó minimális gátló koncentrációja (*minimum inhibitory concentration*, MIC) felett.

Rezisztenciamechanizmus

A cefotaxim-rezisztencia az alábbi módokon alakulhat ki:

- Béta-laktamázok általi inaktiválás:
Egyes béta-laktamázok, különösen az *Escherichia coli* vagy a *Klebsiella pneumoniae* törzsekben előforduló kiterjedt spektrumú béta-laktamázok (*extended spectrum beta-lactamases*, ESBL), vagy a konstitutívan képződő AmpC típusú béta-laktamázok, amelyek például az *Enterobacter cloacae*-ban mutathatók ki, hidrolizálhatják a cefotaximot. Az indukálható AmpC béta-laktamázzal rendelkező, és cefotaximra *in vitro* érzékeny baktériumok által okozott fertőzésekben fennáll a veszélye annak, hogy konstitutív (derepresszált) AmpC béta-laktamázt termelő mutánsok szelektálódhatnak ki.
- A PBP-k csökkent affinitása a cefotaximhoz:
A *Pneumococcus*ok és más *Streptococcus*ok szerzett rezisztenciáját a már meglévő PBP-k mutációs folyamat következtében bekövetkező módosulása okozza. Ezzel szemben a meticillin- (oxacillin-) rezisztens *Staphylococcus* esetében a cefotaxim iránt csökkent affinitással rendelkező újabb PBP létrehozása felelős a rezisztenciáért.
- A cefotaxim nem penetrál megfelelően a gram-negatív baktériumok külső sejtmembránján keresztül, így a PBP-k gátlása elégtelen.
- A cefotaximot az effluxpumpák képesek aktív transzporttal eltávolítani a sejtől.

A cefotaxim teljesen keresztrezisztens a ceftriaxonnal és részben más penicillinekkal és cefalosporinokkal.

Érzékenységi vizsgálat határértékei

A European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) a cefotaxim vonatkozásában megállapította az érzékenységi vizsgálatokhoz a MIC (minimális gátló koncentráció) értelmezési kritériumait, amelyek felsorolása itt található:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_hu.xlsx.

Érzékenység

A szerzett rezisztencia prevalenciája az egyes fajok esetében földrajzilag és időben eltérő lehet, ezért ajánlott beszerezni a rezisztenciaviszonyokra vonatkozó helyi adatokat, különösen súlyos fertőzések kezelésekor. Szükség esetén szakértő tanácsát kell kérni, ha a rezisztencia helyi előfordulása olyan mértékű, hogy a cefotaxim alkalmazhatósága legalábbis bizonyos fertőzések esetében kérdéses. Különösen súlyos fertőzések vagy a terápia sikertelensége esetén mikrobiológiai diagnózisra kell törekedni, beleértve a kórokozó és a kórokozó érzékenységének igazolását.

ÁLTALÁBAN ÉRZÉKENY FAJOK
Gram-pozitív aerobok
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-érzékeny)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (beleértve a penicillin-rezisztens törzseket is)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negatív aerobok
<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
FAJOK, MELYEKNÉL A SZERZETT REZISZTENCIA PROBLÉMA LEHET
Gram-pozitív aerobok
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gram-negatív aerobok
<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>
Anaerobok
<i>Bacteroides fragilis</i>
EREDENDŐEN REZISZTENS FAJOK

Gram-pozitív aerobok
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
Gram-negatív aerobok
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobok
<i>Clostridioides difficile</i>
Egyebek
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

° A táblázat közzétételkor nem álltak rendelkezésre aktuális adatok. Az érzékenységet a primer irodalomban, a szakirodalmi cikkekben és a terápiás ajánlásokban becsülték meg.

+ Legalább egy régióban a rezisztencia aránya > 50%.

% A kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelő törzsek mindig rezisztensek.

Intenzív osztályokon a rezisztencia aránya < 10%.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A cefotaxim parenterális alkalmazásra szolgál. Az átlagos koncentrációk a cefotaxim 1 g-os dózisának intravénás beadása után 5 perccel körülbelül 81-102 mg/l, 15 perc elteltével pedig 46 mg/l volt.

Az átlagos csúskoncentráció 8 perccel 2 g cefotaxim iv. beadása után 167-214 mg/l volt.

Intramuscularis beadást követően a maximális szérumszint koncentrációk (körülbelül 20 mg/l 1 g beadása után) 30 percen belül alakulnak ki.

Eloszlás

A cefotaxim jó szöveti penetrációval rendelkezik, átjut a placentán és magas koncentrációt ér el a magzati szövetekben (akár 6 mg/ttkg). Csak kis százalékban választódik ki az anyatejbe (koncentráció az anyatejben: 0,4 mg/l 2 g beadása után).

Agyhártüreggyulladás esetén a cefotaxim és a dezacetil-cefotaxim bejut a liquor térbe, majd ott terápiásan hatásos koncentrációt ér el (például gram-negatív baktériumok és pneumococcusok által okozott fertőzésekben).

A látszólagos megoszlási térfogat 21-37 l. A szérumszint fehérje-kötődés körülbelül 25-40%.

Biotranszformáció

A cefotaxim az emberben részben metabolizálódik. A parenterális dózis körülbelül 15-25%-a dezacetil-cefotaximmá metabolizálódik. A metabolit a kórokozók széles körével szemben jó antibakteriális aktivitással rendelkezik.

A dezacetil-cefotaxim mellett két másik inaktív lakton is keletkezik. A dezacetil-cefotaximból egy

lakton képződik rövid életű köztes termékként, amely sem a vizeletben, sem a plazmában nem mutatható ki, mivel gyorsan átalakul a nyitott gyűrűs (béta-laktám gyűrűs) lakton sztereoizomerjeivé. Ezek szintén kiválasztódnak a vizelettel.

Elimináció

A cefotaxim és a dezacetil-cefotaxim főként a vesén keresztül ürül. A cefotaximnak csak kis mennyisége (2%) választódik ki az epével. A 6 órán keresztül gyűjtött vizeletben a beadott cefotaxim dózis 40-60%-a változatlan cefotaximként, 20%-a pedig dezacetil-cefotaximként található meg. Radioaktívan jelölt cefotaxim beadása után a vizeletben több mint 80% mutatható ki; e frakció 50-60%-a változatlan cefotaxim, a többi 3 metabolitot tartalmaz.

A cefotaxim teljes clearance-e 240-390 ml/perc, a renális clearance pedig 130-150 ml/perc.

A szérum felezési idő 50-80 perc. Időseknél a cefotaxim szérum felezési ideje 120-150 perc.

Súlyosan károsodott vesefunkciójú betegeknél (kreatinin clearance 3-10 ml/perc) a cefotaxim szérum felezési ideje 2,5-10 órára emelkedhet.

Ilyen körülmények között a cefotaxim csak kis mértékben akkumulálódik, ellentétben az aktív és inaktív metabolitokkal.

Mind a cefotaxim, mind a dezacetil-cefotaxim nagyobb mértékben ürül ki, ha hemodialízissel távolítják el a vérből.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cefotaxim toxicitása nagyon alacsony. Az állatokkal végzett vizsgálatokban az iv. beadás alapján mért LD50 érték a fajtól függően változik. Egereknél és patkányoknál 9-11 g/testtömegkilogramm. Subcutan alkalmazást követően az LD50 értékek 7 napos egerek és patkányok esetében 6,1-7,4 g/ttkg, nőstény egerek esetében pedig 18,7 g/ttkg.

Mutagén potenciál

Patkányok és egerek csontvelőjén végzett *in vivo* vizsgálatok nem mutattak mutagén potenciált a cefotaxim tekintetében.

Reprodukciós toxicitás

A cefotaxim átjut a placentán. A szülés során 1 g cefotaxim intravénás beadása után a beadást követő első 90 percben 14 µg/ml értéket mértek a köldökzsinór szérumban, amely az alkalmazást követő második óra végére körülbelül 2,5 µg/ml-re csökkent. A magzatvízben 3-4 óra elteltével mért legmagasabb koncentráció 6,9 µg/ml volt.

Ez az érték meghaladja a legtöbb Gram-negatív kórokozó MIC értékét.

Egerekkel és patkányokkal végzett állatkísérletek nem szolgáltattak bizonyítékkal arra vonatkozóan, hogy a cefotaximnak teratogén tulajdonságai lennének. Az expozíciónak kitett állatok termékenysége nem károsodott.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Segédanyagokat nem tartalmaz.

6.2 Inkompatibilitások

A cefotaximmal inkompatibilis:

- nátrium-bikarbonát oldat;
- 7-nél magasabb pH-jú infúziós oldatok;

- aminoglikozidok.

A cefotaxim nem keverhető más gyógyszerekkel, amíg az elegyíthetőséget nem ellenőrizték (az infúziós oldatokkal való kompatibilitásra vonatkozóan lásd a 4.2 pontot).

Inkompatibilitás más antibiotikumokkal/kemoterápiás szerekkel

Az összes aminoglikoziddal való fizikai-kémiai inkompatibilitása miatt a cefotaxim nem adható aminoglikozidokat tartalmazó fecskendőben vagy infúziós oldatban. A két antibiotikumot külön eszközökből, különböző helyekre kell beadni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegben: 3 év

A feloldott és azonnal tovább hígított készítmény kémiai és fizikai stabilitása 2-8 °C-on 24 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely 2–8 °C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Cefotaxime Swyssi 1 g por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz brómbutil gumidugóval és alumíniumkupakkal lezárt színtelen, átlátszó, Ph.Eur. III-as típusú, 15 ml-es injekciós üvegben kerül forgalomba.

A Cefotaxime Swyssi 1 db, 5 db, 10 db, 25 db, 50 db, 60 db vagy 100 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Injekciós/infúziós oldatok elkészítése

Az injekciós/infúziós oldatok elkészítésére vonatkozó utasítások

Im. injekcióhoz a Cefotaxime Swyssi 1 g port 4 ml injekcióhoz való vízben vagy 1%-os lidokain-hidroklorid oldatban kell feloldani.

Iv. injekcióhoz a Cefotaxime Swyssi 1 g port legalább 4 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.

Intravénás infúzióhoz a Cefotaxime Swyssi 1 g port 10 ml kompatibilis intravénás infúziós folyadékban kell feloldani.

Az oldatot feloldás után 40 ml ugyanolyan oldószerbe kell átvinni.

Kompatibilis intravénás infúziós folyadékok: 9%-os nátrium-klorid oldat, 5%-os glükóz oldat, 0,9%-os nátrium-klorid oldat + 5%-os glükóz oldat, Ringer-oldat, Ringer-laktát oldat vagy injekcióhoz való víz.

Az injekciós vagy infúziós oldatok tiszta, sárgás színű oldatok.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✱ (egy kereszt)

Osztályozás: II./3 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 3.§-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14,
60528 Frankfurt am Main,
Németország
tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. április 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA.

2025. április 29.