

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefotaximă Swyssi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține cefotaximă 1 g (sub formă de cefotaximă sodică).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare gram de Cefotaximă-Swyssi conține sodiu aproximativ 48 mg (2,09 mmol), vezi pct. 4.4.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la galben pal, fără semne vizibile de contaminare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefotaxima este indicată în tratamentul următoarelor infecții, dacă sunt cauzate de microorganisme sensibile la cefotaximă (vezi pct.5.1):

- Infecții ale căilor respiratorii inferioare;
- Infecții ale rinichilor și ale tractului urinar superior;
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi;
- Infecții ale oaselor sau articulațiilor;
- Infecții genitale, inclusiv gonoree;
- Infecții intraabdominale (inclusiv peritonită);
- Meningită bacteriană;
- Boala Lyme (în special stadiile II și III);
- Endocardită;
- Bacteremie asociată sau suspectată a fi asociată cu infecțiile de mai sus.

Profilaxie perioperatorie:

Profilaxia perioperatorie atunci când pacientul prezintă un risc crescut de infecție.

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza și modul de administrare trebuie determinate în funcție de severitatea infecției, sensibilitatea microorganismului care a cauzat infecția și starea pacientului.

Datele clinice arată că cefotaxima trebuie administrată intravenos în infecții severe și complicate.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Adulților și adolescenților peste 12 ani li se administrează în general, 1 până la 2 g de cefotaximă la fiecare 12 ore.

În cazuri severe, doza zilnică poate fi crescută la 12 g. Dozele zilnice mai mari trebuie împărțite în cel puțin 3 până la 4 doze individuale la intervale de 8 sau 6 ore.

Următorul tabel poate fi folosit ca ghid pentru a stabili doza de cefotaximă:

Tipul infecției	Doză unică de cefotaximă	Interval dintre doze	Doza zilnică de cefotaximă
Infecții ușoare	1g	12 ore	2g
Infecții moderate	1-2g	12 ore	2-4g
Infecții severe	2-3g	6-8 ore	6-12g

Copii și adolescenți

Adolescenților și copiilor cu vârsta peste 12 ani li se administrează aceeași doză ca la adulți.

Nou-născuți și copii cu vârsta până la 12 ani li se administrează 50 până la 100 mg cefotaximă (până la 150 mg) per kilogram de greutate corporală pe zi, în funcție de severitatea infecției, împărțite în doze unice egale, administrate la intervale de 12 (până la 6) ore. În cazuri particulare - în special în situații care pun viața în pericol - poate fi necesară creșterea dozei zilnice la 200 mg cefotaximă pe kilogram de greutate corporală.

Doza unică nu trebuie să depășească 2 g.

Prematuri

La copiii prematuri trebuie luată în considerare clearance-ul renal incomplet.

Nu trebuie depășită doza de 50 mg/kg/zi de cefotaximă.

Alte recomandări speciale

Gonoree

Pentru tratamentul gonoreei la adulți, se administrează 0,5 g cefotaximă intramuscular în doză unică. În cazul germenilor mai puțin sensibili, poate fi necesară o creștere a dozei. Înainte de inițierea tratamentului trebuie exclus sifilisul.

Profilaxie perioperatorie

Pentru profilaxia perioperatorie se recomandă administrarea a 1 până la 2 g cefotaximă cu 30 până la 60 de minute înainte de începerea operației. În funcție de riscul de infecție, aceeași doză poate fi administrată în mod repetat.

Boala Lyme

Se administrează o doză zilnică de 6 g cefotaximă (timp de 14 până la 21 de zile). Doza zilnică trebuie de obicei divizată în 3 prize (2 g cefotaximă de 3 ori pe zi), dar în cazuri particulare a fost administrată și în 2 prize (3 g cefotaximă de 2 ori pe zi). Aceste recomandări privind dozarea nu se bazează pe studii clinice controlate, ci pe observații de caz individuale.

Terapie combinată

Administrarea cefotaximei cu aminoglicozide este indicată în absența unei antibiogramme în infecțiile severe, care pun viața în pericol. Atunci când este combinat cu aminoglicozide, trebuie monitorizată funcția rinichilor.

Cefotaxima și aminoglicozidele nu trebuie amestecate în aceeași seringă sau lichid de perfuzie (vezi, pct. 6.2).

Pentru profilaxia infecțiilor la pacienții cu un sistem imunitar slăbit, poate fi de asemenea indicată o combinație cu alte antibiotice adecvate.

Insuficiență renală

După doza uzuală de încărcare, doza de întreținere trebuie redusă la jumătate din doza normală la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 10 ml/minut, cu menținerea intervalului dintre doze.

În funcție de severitatea infecției la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă se administrează zilnic 1 până la 2 g de cefotaximă. În ziua hemodializei, cefotaxima trebuie administrată după procedura de dializă.

În funcție de severitatea infecției, la pacienții care efectuează dializă peritoneală se administrează zilnic 1 până la 2 g de cefotaximă. Cefotaxima nu se elimină prin dializă peritoneală.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă și intramusculară.

Injecție intravenoasă

Pentru administrarea prin injecție intravenoasă Cefotaximă Swyssi 1 g este dizolvat în 4 ml apă pentru preparate injectabile, apoi soluția se injectează direct în venă timp de 3 până la 5 minute.

Au fost observate aritmii care pot pune viața în pericol la injectarea rapidă printr-un cateter venos central (vezi și pct. 4.4).

Perfuzie intravenoasă

Pentru perfuzie intravenoasă de scurtă durată Cefotaximă Swyssi 1 g se dizolvă în 40 ml până la 50 ml apă pentru preparate injectabile sau într-un lichid de perfuzie intravenoasă compatibil, iar soluția trebuie administrată pe o durată de 20 de minute.

Pentru perfuzie intravenoasă de lungă durată Cefotaximă Swyssi 2 g se dizolvă în 100 ml clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9% + glucoză 5%. Pentru soluție pot fi utilizate și alte soluții pentru perfuzie compatibile (de exemplu soluție Ringer-Lactat, soluție Ringer).

Injecție intramusculară

Cefotaximă Swyssi 1 g se dizolvă în 4 ml apă pentru preparate injectabile. Apoi soluția injectabilă trebuie administrată intramuscular profund. Durerea la injecția intramusculară poate fi evitată prin dizolvarea a 1 g de cefotaximă în 4 ml soluție de clorhidrat de lidocaină 1%.

Injecția intravasculară trebuie evitată, deoarece administrarea de lidocaină provoacă agitație, tahicardie, tulburări de conducere, precum și vărsături și crampe.

Soluția cu lidocaină nu trebuie administrată copiilor sub 30 de luni.

Trebuie luate în considerare informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la medicamentul cu lidocaină.

Este recomandat să nu se injecteze mai mult de 4 ml unilateral. Dacă doza zilnică depășește 2 g cefotaximă sau dacă cefotaxima este injectată cu o frecvență mai mare de două ori pe zi, se recomandă administrarea pe cale intravenoasă. Durata tratamentului depinde de evoluția bolii.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice alte cefalosporine.

Reacție de hipersensibilitate imediată și/sau severă la peniciline sau alte tipuri de antibiotice betalactamice manifestată în antecedente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții anafilactice

Reacții de hipersensibilitate acute severe (inclusiv letale) (de exemplu angioedem, bronhospasm, șoc anafilactic) pot apărea la administrarea de cefotaximă (vezi pct. 4.3 și 4.8). În aceste cazuri, tratamentul cu cefotaximă trebuie întrerupt și inițiat un tratament adecvat.

Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților care au prezentat orice reacție alergică la peniciline sau la orice alte antibiotice beta-lactamice, deoarece pot apărea reacții încrucișate (pentru contraindicații datorate reacțiilor de hipersensibilitate cunoscute vezi pct. 4.3).

La pacienții cu antecedente de alergii la alți alergeni (de exemplu cu febra fânului sau astm bronșic), cefotaxima trebuie utilizată cu precauție sporită, deoarece riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate grave este crescut.

Reacții adverse cutanate severe

La tratamentul cu cefotaximă au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG), sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (vezi pct. 4.8).

La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, cefotaxima trebuie întreruptă imediat. Dacă pacientul a dezvoltat PEAG, SJS, NET sau DRESS la utilizarea cefotaximei, tratamentul cu cefotaximă nu trebuie reluat și trebuie întrerupt definitiv.

La copii și adolescenți, prezența unei erupții cutanate poate fi confundată cu infecția de bază sau cu un proces infecțios alternativ, iar medicii ar trebui să ia în considerare posibilitatea unei reacții la cefotaximă la copiii și adolescenții care dezvoltă simptome de erupție cutanată și febră în timpul tratamentului cu cefotaximă.

Afecțiuni asociate *Clostridium difficile* (de exemplu colita pseudomembranoasă)

Diareea, mai ales severă și/sau persistentă, în timpul tratamentului sau în primele săptămâni după tratament, poate fi un simptom al afecțiunii asociate *Clostridium difficile* (AADC).

Această afecțiune poate varia în severitate de la forme ușoare până la amenințătoare de viață. Forma cea mai severă este colita pseudomembranoasă care poate fi letală.

Dacă se suspectează colita pseudomembranoasă, trebuie oprită administrarea cefotaximei și trebuie inițiat imediat un tratament adecvat (de exemplu administrarea de antibiotice/medicamente chimioterapice a căror eficacitate a fost dovedită clinic). Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal. Afecțiunea asociată *Clostridium difficile* poate fi favorizată de staza materiilor fecale.

Reacții hematologice

În timpul tratamentului cu cefotaximă, mai ales dacă este administrată o perioadă mai lungă, pot apărea leucopenie, neutropenie, insuficiența măduvei osoase în cazuri rare, pancitopenie sau agranulocitoză. Dacă tratamentul are o durată mai mare de 7 zile, se recomandă monitorizarea leucogramei, iar în caz de neutropenie tratamentul trebuie întrerupt.

Au fost raportate unele cazuri de eozinofilie și trombocitopenie, rapid reversibile după întreruperea tratamentului. De asemenea au fost raportate cazuri de anemie hemolitică (vezi pct. 4.8).

Encefalopatie

Doze mari de antibiotice beta-lactamice, inclusiv cefotaxim, pot crește riscul pacientului în a dezvolta encefalopatie, de exemplu excitație a sistemului nervos central, mioclonie, confuzie, tulburări ale stării de conștiință, dificultăți de mișcare și convulsii. Acestea pot apărea mai ales în cazul administrării unor doze mari, la supradozaj sau la pacienții cu insuficiență renală. (vezi pct. 4.8 și 4.9). În cazul în care apar astfel de reacții, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului înaintea continuării tratamentului.

Dacă apar convulsii, trebuie urmate procedurile standard de urgență, și poate fi necesară întreruperea tratamentului cu cefotaximă după analiza raportului beneficiu risc.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie modificată conform clearance-ului creatininei calculat (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție în cazul în care cefotaxima este administrată împreună cu aminoglicozide, probenecid sau alte medicamente nefrotoxice (vezi pct. 4.5). La acești pacienți, la pacienții vârstnici și cei cu insuficiență renală preexistentă trebuie monitorizată funcția renală.

Precauții la administrare

A fost raportată aritmie cardiacă care poate pune viața în pericol la un număr redus de pacienți cărora le-a fost administrat rapid cefotaximă intravenos printr-un cateter venos central (CVC). Trebuie respectată durata recomandată pentru injecție și perfuzie (vezi pct. 4.2).

Suprainfecții

Similar altor antibiotice, utilizarea cefotaximei, mai ales de lungă durată, poate duce la colonizare cu micro-organisme rezistente. Acordați atenție semnelor unei posibile infecții ulterioare cu astfel de agenți patogeni. Infecțiile ulterioare trebuie tratate adecvat.

Efecte asupra testelor de laborator

Similar altor cefalosporine, a fost raportat testul Coomb pozitiv la pacienți tratați cu cefotaxim. Acest fenomen poate interfera cu reacția încrucișată de compatibilitate sangvină.

Pot apărea rezultate fals-pozitive ale testelor de determinare a glucozuriei cu substanțe reducătoare nespecifice. Acest fenomen nu a fost raportat cu metode specifice cu glucozoxidază.

Sodiu

Acest medicament conține 48 mg (2,09 mmol) de sodiu per flacon de 1 g, echivalent cu 2,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte antibiotice

Cefotaxima nu trebuie asociată cu antibiotice bacteriostatice (de exemplu, tetraciline, eritromicină, cloramfenicol sau sulfonamide), deoarece s-a observat un efect antagonist în ceea ce privește efectul antibacterian *in vitro*.

Un efect sinergic poate rezulta atunci când este asociat cu aminoglicozide.

Uricozurice

Probenecid interferează cu transferul renal tubular al cefotaximei, sporind astfel expunerea la cefotaximă de aproximativ doua ori și reducând clearance-ul renal la aproximativ jumătate, la doze terapeutice. Datorită indicelui terapeutic mare al cefotaximului, nu este necesară nici o ajustare a dozei în cazul pacienților cu funcție renală normală. Ajustarea dozei poate fi necesară în cazul pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.2).

Medicamente nefrotoxice

Similar altor cefalosporine, cefotaxima poate potența efectul nefrototoxic al unor medicamente nefrotoxice, cum sunt antibioticele aminoglicozide, polimixina B și colistina sau diureticele cu acțiune intensă (furosemidul). Trebuie monitorizată funcția renală (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Siguranța cefotaximei în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.

Cu toate acestea, nu există studii adecvate și bine controlate la femei gravide.

Cefotaxim traversează bariera placentară. Ca urmare, utilizarea cefotaximei în timpul sarcinii este indicată numai dacă beneficiul terapeutic anticipat depășește potențialele riscuri.

Alăptarea:

Cefotaxim ajunge în laptele matern.

Dacă cefotaxima este utilizată în timpul alăptării, nu poate fi exclus efectul asupra florei intestinale fiziologice, apariția diareei și a colonizării cu fungi, și posibil sensibilizarea sugarului. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe tratamentul cu cefotaximă. Trebuie luate în considerare atât beneficiul alăptării pentru copil, cât și beneficiul terapiei pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Conform experienței anterioare, cefotaxima în doze mici sau medii nu are niciun efect asupra capacității de concentrare și reacție.

Doze mari de cefotaxim, mai ales la pacienți cu insuficiență renală, pot cauza encefalopatii (de exemplu confuzie, afectarea stării de conștiență, mișcări anormale și convulsii) (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pacienții trebuie atenționați să nu conducă sau să nu folosească utilaje dacă apare vreunul din aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Sisteme, aparate și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 - <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 - <1/100)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări				Suprainfecție (vezi pct. 4.4), de exemplu candidoza orală sau vaginală ¹
Tulburări hematologice și limfatice			granulocitopenie leucopenie eozinofilie trombocitopenie	Insuficiența măduvei osoase Pancitopenie Neutropenie Agranulocitoză (vezi pct. 4.4) Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții Jarisch-Herxheimer ²	Reacții anafilactice, angioedem, bronhospasm, șoc anafilactic
Tulburări ale sistemului nervos			Convulsii (vezi pct. 4.4)	Cefalee, amețeli, Encefalopatie ³ (vezi pct. 4.4)
Tulburări cardiace				Tahicardie Aritmie după administrare în bolus perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central
Tulburări gastrointestinale			Diaree, Pierderea apetitului	Greață Vărsături Dureri abdominale Enterocolită (de asemenea hemoragică), Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)

Tulburări hepatobiliare			Creșteri ale valorilor unor enzime hepatice (TGP, TGO, LDH, GGT și/sau, fosfataza alcalină) și/sau bilirubina ⁵	Hepatită ⁴ (uneori cu icter)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată, prurit, urticarie	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, pustuloză exantematoasă generalizată acută (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni ale mușchilor scheletici, țesutului conjunctiv și afecțiuni osoase		discomfort la nivelul articulațiilor (de exemplu edem)		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Deteriorare a funcției renale / creșterea creatininemiei (mai ales în cazul tratamentului concomitent cu aminoglicozide)	Insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4) Nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>În cazul injectării I.M.: durere la locul Injectării De asemenea: Indurație</i>		Febră Reacții inflamatorii la locul de administrare, inclusiv flebită/ tromboflebită	<i>La injectare i.v. rapidă: înroșire și vărsături</i>

¹ Similar altor antibiotice, utilizarea cefotaximei, mai ales de lungă durată, poate duce la colonizare cu micro-organisme rezistente. Este necesară evaluarea repetată a stării pacientului. În cazul apariției suprainfecției, trebuie luate măsuri adecvate.

² În timpul tratamentului infecțiilor cu spirochete (de exemplu, boala Lyme), poate apărea reacția Jarisch-Herxheimer care se manifestă cu febră, frisoane, dureri de cap și probleme articulare. După câteva săptămâni de tratament pentru boala Lyme, au fost raportate unul sau mai multe dintre următoarele simptome: erupție cutanată, mâncărime, febră, leucopenie, creșterea valorilor enzimelor hepatice, dificultăți de respirație, disconfort articular. Aceste manifestări corespund parțial simptomelor bolii de bază a pacienților tratați.

³Beta-lactamicele, inclusiv cefotaxima, pot duce la encefalopatie (care poate include convulsii, confuzie, tulburări ale stării de conștiință, mișcări anormale), în special în caz de supradozaj sau insuficiență renală.

⁴ Din experiența post punere pe piață

⁵ Creșterea enzimelor hepatice sau a bilirubinei pot, în cazuri rare, să depășească dublul limitei superioare normale și să evidențieze leziuni ale ficatului (de obicei colestatice și cel mai frecvent asimptomatice).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pot fi necesare măsuri de accelerare a eliminării pe lângă întreruperea medicamentului. Cefotaxima poate fi eliminată prin hemodializă, în timp ce dializa peritoneală este inefficientă pentru eliminarea cefotaximei. Nu există un antidot specific.

Simptomele de supradozaj

Intoxicațiile sunt necunoscute la om. Simptomele pot corespunde în mare parte cu profilul reacțiilor adverse. În cazul administrării de doze mari de antibiotice beta-lactamice, inclusiv cefotaximă, există riscul apariției unei encefalopatii reversibile cu excitație a sistemului nervos central, mioclonie, confuzie, tulburări ale stării de conștiință, mișcări anormale și convulsii. La utilizarea unor doze mari, supradozaj și utilizarea la pacienții cu insuficiență renală, epilepsie și meningită, crește riscul reacțiilor adverse menționate.

Măsuri de urgență

Spasmele declanșate la nivel central pot fi tratate cu diazepam sau fenobarbital, dar nu cu fenitoină. În cazul reacțiilor anafilactice, trebuie luate măsurile uzuale imediat, dacă este posibil la primul semn de șoc. În caz contrar, se recomandă tratamentul simptomatic al reacțiilor adverse, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic. Cefalosporine de generația a III-a, codul ATC: J01DD01.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al cefotaximei se bazează pe inhibarea sintezei peretelui celular bacterian (în faza de creștere) cauzată de blocarea proteinelor de legare a penicilinei (PLP), cum sunt transpeptidazele. Acest lucru are ca rezultat un efect bactericid.

Relația dintre farmacocinetică și farmacodinamică

Eficacitatea depinde în principal de perioada de timp în care nivelul medicamentului se află peste concentrația minimă inhibitorie (MIC) a agentului patogen.

Mecanismul rezistenței

Rezistența la cefotaximă poate fi cauzată de unul dintre următoarele mecanisme:

- Inactivarea de către beta-lactamaze:

Cefotaxima poate fi hidrolizată de anumite beta-lactamaze, mai ales de cele cu spectru extins (ESBL), care pot fi întâlnite la unele tulpini de *Escherichia coli* sau *Klebsiella pneumoniae* sau de beta-lactamaze inductibile codificate cromozomal sau exprimate constitutiv de tip AmpC, care pot fi întâlnite la *Enterobacter cloacae*. În infecțiile cauzate de bacterii cu beta-lactamaze AmpC inductibile, și care au sensibilitate *in vitro* la cefotaximă, există riscul selectării mutantelor cu expresie constitutivă (dezinhibată) de beta-lactamaze de tip AmpC.

- Afinitate redusă a PLP la cefotaximă:
Rezistența dobândită a pneumococilor și altor streptococi e cauzată de modificări ale PLP existente ca urmare a unei mutații. Spre deosebire de acest fapt, formarea unor noi PLP cu afinitate redusă la cefotaxim este responsabilă pentru rezistența stafilococului metilicilino/(oxacilino)-rezistent.
 - Penetrarea insuficientă a cefotaximei prin membrana celulară externă a bacteriilor Gram-negativ, astfel încât inhibarea PLP-urilor este redusă.
 - Cefotaxima poate fi transportată în mod activ în afara celulei prin pompe de eflux.
- O rezistență încrucișată completă poate apărea cu ceftriaxona și parțial cu alte peniciline și cefalosporine.

Concentrații critice

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) au fost definite pentru germeni sensibili și rezistenți.

Valorile critice clinice ale CMI recomandate de EUCAST pentru cefotaxim sunt listate la:

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

Sensibilitate

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru anumite specii, astfel încât sunt de dorit informații locale despre aceasta, în special atunci când trebuie tratate infecții severe. Dacă eficacitatea cefotaximei este discutabilă din cauza prevalenței rezistenței locale, trebuie consultat un specialist pentru alegerea terapiei. În special în caz de infecții severe sau eșec terapeutic, sunt de dorit un diagnostic microbiologic și o verificare a agentului patogen și a sensibilității acestuia.

Specii predominant sensibile
<i>Aerobi Gram-pozitivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la metilicilină)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inclusiv tulpini rezistente la penicilină)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobi Gram-negativi</i>
<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
Specii la care rezistența dobândită poate ridica probleme
<i>Aerobi Gram-pozitivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aerobi Gram-negativi</i>
<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>
<i>Anaerobi</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
Specii cu rezistență naturală
<i>Aerobi Gram-positivi</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-rezistent)
<i>Aerobi Gram-negativi</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobi</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Altele</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.

<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

° Nu erau disponibile date actuale când a fost publicat tabelul. Sensibilitatea este dedusă din literatura primară, lucrări standard și ghiduri terapeutice.

+ În cel puțin o regiune rata rezistenței este > 50%.

% Tulpinile producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (BTSE) sunt întotdeauna rezistente

În unitățile de terapie intensivă rata rezistenței este < 10 %.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cefotaxima este pentru administrare parenterală. Concentrația plasmatică medie la 5 minute după administrarea intravenoasă este de aproximativ 81 – 102 mg/l și 46 mg/l la 15 minute după o doză de 1 g de cefotaximă.

La 8 minute după administrarea intravenoasă a 2g de cefotaximă a dus la o concentrație plasmatică medie de 167-214 mg/l. După administrarea intramusculară, maximum concentrației plasmatice (aproximativ 20 mg/l după doza de 1g) este atins în 30 minute.

Distribuție

Cefotaxima traversează bariera placentară și se concentrează în lichidul fetal și țesuturile fetale (în concentrații de până la 6 mg/kg). Cefotaxim se excretă în cantitate mică în laptele matern (concentrații în laptele matern: 0,4 mg/l după 2 g).

În cazul inflamației meningelui, cefotaxima și desacetil-cefotaxima pătrund în bariera hemato-encefalică și ating concentrații eficiente din punct de vedere terapeutic (de exemplu, în infecțiile cauzate de bacterii gram-negative și pneumococi).

Volumul aparent de distribuție este de 21-37 l. Legarea proteinelor plasmatice este de aproximativ 25-40%.

Metabolizare

La om, cefotaxima este metabolizată parțial. Aproximativ 15-25% din o doză parenterală este metabolizată în O-dezacetil-cefotaximă. Metabolitul are o activitate antibacteriană bună împotriva unei spectru larg de agenți patogeni.

Pe lângă desacetil-cefotaximă, există alte două lactone inactive. O lactonă se formează din desacetil-cefotaximă ca un produs intermediar de scurtă durată care nu este prezent nici în urină, nici în plasmă, nu poate fi detectat deoarece suferă o conversie rapidă în stereoizomeri ai lactonei cu inel deschis (inel beta-lactamic). Acestea sunt de asemenea excretate prin urină.

Eliminare

Calea principală de excreție a cefotaximei și O-dezacetil-cefotaximei este cea renală. Doar o mică parte (2%) este excretată în bilă. În urina colectată în timp de 6 ore 40-60% din doza de cefotaximă administrată se regăsește sub formă nemodificată și 20% sub formă de O-dezacetil-cefotaximă.

După administrarea de cefotaximă marcat radioactiv, mai mult de 80% din cantitatea de cefotaximă este regăsită în urină: 50-60% sub formă nemodificată, iar restul conține 3 metaboliți.

Clearance-ul total al cefotaximei este 240-390 ml/minut și cel renal 130-150 ml/minut.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cefotaximei este 50-80 de minute. La vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cefotaximei este 120-150 minute.

La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 3-10 ml/minut), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi prelungit la 2,5 – 10 ore.

În aceste condiții, cefotaxima se acumulează doar într-o mică măsură, spre deosebire de metaboliții activi și inactivi.

Atât cefotaxima, cât și desacetil-cefotaxima sunt mai intens eliminate prin hemodializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Cefotaxima are toxicitate foarte scăzută. DL_{50} la administrarea i. v. în experimente pe animale variază în funcție de specie. La șoarece și șobolan este de 9 până la 11 g/kg greutate corporală. După administrarea subcutanată, valorile DL_{50} pentru șoarece și șobolan în vârstă de 7 zile sunt de 6,1 până la 7,4 g/kg greutate corporală și pentru șoareci femele 18,7 g/kg greutate corporală.

Potențial mutagen

Studiile *in vivo* asupra măduvei osoase la șobolan și șoarece nu au evidențiat niciun potențial mutagen pentru cefotaximă.

Toxicitate reproductivă

Cefotaxima traversează placenta. După administrarea intravenoasă a 1 g de cefotaximă în timpul nașterii, în serul cordonului ombilical s-au măsurat valori de 14 $\mu\text{g/ml}$ în primele 90 de minute după administrare, care au scăzut la aproximativ 2,5 $\mu\text{g/ml}$ până la sfârșitul orei a doua după administrare. Cea mai mare concentrație măsurată în lichidul amniotic după 3-4 ore a fost de 6,9 $\mu\text{g/ml}$. Valoarea depășește CMI pentru majoritatea agenților patogeni Gram negativi. Studiile la animale la șoarece și șobolan nu au furnizat nicio dovadă că cefotaxima are proprietăți teratogene. Fertilitatea animalelor expuse nu a fost afectată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Nu sunt compatibile cu cefotaxima:

- soluție de bicarbonat de sodiu;
- soluții perfuzabile cu un pH mai mare de 7;
- aminoglicozide.

Cefotaxima nu trebuie combinată cu alte medicamente până când miscibilitatea nu a fost testată (pentru compatibilitatea cu soluțiile perfuzabile, vezi pct. 4.2).

Incompatibilități cu alte antibiotice/medicamente chimioterapice

Din cauza incompatibilității fizico-chimice cu toate aminoglicozidele, cefotaxim nu trebuie amestecat în aceeași seringă sau în aceeași soluție de perfuzie care conține aminoglicozide. Cele două antibiotice trebuie injectate prin dispozitive separate în locuri de injectare separate.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 3 ani.

Pentru soluția reconstituită, stabilitatea fizică și chimică a fost demonstrată timp de 24 ore la 2-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie administrată imediat după preparare. Dacă soluția nu se administrează imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de utilizare revin în responsabilitatea utilizatorului și nu vor depăși 24 de ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cefotaximă Swyssi este disponibil în flacon din sticlă incoloră, transparentă, tip III, cu capacitate de 15 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic cu capsă din aluminiu.

Cefotaximă Swyssi este disponibil în ambalaje de 1, 5, 10, 25, 50, 60 or 100 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluțiilor pentru injectare și perfuzie

Nu există cerințe speciale pentru eliminare.

Instrucțiuni pentru prepararea soluțiilor injectabile/perfuzabile

Pentru administrare prin injectare intramusculară Cefotaximă Swyssi 1 g se dizolvă în 4 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție de clorhidrat de lidocaină 1%.

Pentru administrare prin injectare intravenoasă Cefotaximă Swyssi 1 g se dizolvă în cel puțin 4 ml de apă pentru preparate injectabile.

Pentru perfuzie intravenoasă Cefotaximă Swyssi 1 g este dizolvat în 10 ml de lichid de perfuzie intravenoasă compatibil. După reconstituire, soluția trebuie transferată în 40 ml din același solvent.

Soluții de perfuzie intravenoasă compatibile: clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9% + glucoză 5%, soluție Ringer, soluție Ringer-Lactat sau apă pentru preparate injectabile.

Soluțiile injectabile sau perfuzabile sunt soluții limpezi, de culoare galben pal.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16142/2025/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025