

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefotaxim MIP 1 g pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă.
Cefotaxim MIP 2 g pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cefotaxim MIP 1 g pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă:
Un flacon conține cefotaxim 1 g sub formă de cefotaxim sodic.
Un flacon conține sodiu 2,1 mmol (48 mg) per doza de 1000 mg.

Cefotaxim MIP 2 g pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă:
Un flacon conține cefotaxim 2 g sub formă de cefotaxim sodic.
Un flacon conține sodiu 4,2 mmol (96 mg) per doza de 2000 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă.
Pulbere de culoare albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefotaxim este indicat în tratamentul următoarelor infecții severe, dacă se cunoaște sau se presupune că sunt cauzate de microorganisme sensibile la cefotaximă (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie bacteriană
- Infecții complicate ale tractului urinar inclusiv pielonefrită
- Infecții severe cutanate și ale țesuturilor moi
- Infecții genitale, inclusiv gonoree
- Infecții intraabdominale (de exemplu peritonită)
- Meningită bacteriană
- Endocardită
- Borelioză

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu sau se presupune că este asociată cu infecțiile enumerate mai sus.

Profilaxie perioperatorie. Pentru proceduri chirurgicale cu potențial crescut de contaminare, de exemplu chirurgia colorectală, este recomandată asocierea cu un medicament cu activitate asupra microorganismelor anaerobe.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Cefotaxim poate fi administrat prin injecție intravenoasă în bolus sau în perfuzie sau prin injecție intramusculară, după reconstituirea soluției.

Doza și modul de administrare trebuie determinate în funcție de severitatea infecției, sensibilitatea microorganismului care a cauzat infecția și starea pacientului. Terapia poate fi inițiată înainte de a cunoaște rezultatele testelor microbiologice.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Adulților și adolescenților li se vor administra zilnic de regulă 2-6 g cefotaxim. Doza zilnică trebuie divizată în două prize separate la fiecare 12 ore.

- Infecții ușoare în prezența (sau ipoteza prezenței) unei bacterii sensibile: 1 g la fiecare 12 ore
- Infecții în prezența (sau ipoteza prezenței) mai multor bacterii sensibile sau moderat sensibile: 1-2 g la fiecare 12 ore
- Infecții severe sau care nu pot fi localizate: 2-3 g în doză unică la fiecare 6-8 ore (doza zilnică maximă: 12 g)

În infecțiile severe este indicată asocierea cefotaximei cu alte antibiotice.

Nou-născuți la termen (de la 0-28 de zile) și copii cu vârsta până la 12 ani

În funcție de severitatea infecției: 50-100-150 mg/kg/zi la fiecare 12 ore/6 ore.

În infecțiile amenințătoare de viață doza zilnică poate fi crescută la 200 mg/kg/zi, cu atenție deosebită asupra funcției renale, mai ales în perioada postnatală de la 0-7 zile, din cauza maturizării incomplete a funcției renale.

Prematuri

Doza recomandată este de 50 mg/kg/zi, divizată în 2-4 prize separate (la fiecare 12 ore/6 ore). Această doză maximă nu trebuie depășită din cauza maturizării incomplete a rinichilor.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei dacă funcțiile renală și hepatică sunt normale.

Alte recomandări speciale

Gonoree

Pentru gonoree, o singură injecție de 0,5-1 g cefotaxim (intramuscular sau intravenos). Pentru infecții complicate, trebuie luate în considerare ghidurile locale. Înainte de inițierea tratamentului trebuie exclus sifilisul.

Meningită bacteriană

Adulți: doză zilnică de 9-12 g cefotaxim divizată în prize egale la fiecare 6-8 ore (3 g de 3-4 ori pe zi).

Copii: 150-200 mg/kg/zi, divizat în doze egale la fiecare 6-8 ore

Nou-născuți: 0-7 zile: 50 mg/kg la fiecare 12 ore, 7-28 zile: 50 mg/kg la fiecare 8 ore.

Profilaxie perioperatorie

1-2 g ca priză unică administrată cât mai aproape posibil de începutul intervenției chirurgicale. Pentru intervențiile chirurgicale ce depășesc 90 de minute, trebuie administrată o doză suplimentară profilactică de antibiotic.

Infecții intraabdominale

Infecțiile intraabdominale trebuie tratate cu cefotaxim în asociere cu alte antibiotice cu acțiune împotriva bacteriilor anaerobe.

Dozele în prezența insuficienței renale

La pacienții cu clearance-ul creatininei sub 5 ml/min, doza inițială corespunde dozei uzuale, însă doza de întreținere trebuie redusă la jumătate din doza uzuală, fără a modifica frecvența de administrare. Pot fi efectuate teste sanguine pentru stabilirea dozei necesare.

Dozele în prezența dializei sau dializă peritoneală

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă sau dializă peritoneală, o injecție intravenoasă de 0,5-2 g, administrată la sfârșitul fiecărei ședințe de dializă și repetată la fiecare 24 de ore, este suficientă pentru tratamentul eficace a majorității infecțiilor.

Durata tratamentului

Durata tratamentului depinde de starea clinică a pacientului și variază cu evoluția bacteriologică. Administrarea cefotaximei trebuie continuată până când simptomele se remit sau există dovezi ale eradicării bacteriene. În infecțiile cauzate de *Streptococcus pyogenes*, tratamentul trebuie urmat pentru cel puțin 10 zile (în timpul celor 10 zile terapia parenterală poate fi schimbată la o terapie orală adecvată).

Mod de administrare

Perfuzie intravenoasă

Pentru evitarea oricărui risc de infecție, reconstituirea soluției trebuie efectuată în condiții aseptice. Nu amânați administrarea perfuziei după reconstituirea soluției.

Perfuzie intravenoasă de scurtă durată: după reconstituire, soluția trebuie administrată pe o durată de 20 de minute.

Perfuzie intravenoasă de lungă durată: după reconstituire, soluția trebuie administrată pe o durată de 50-60 de minute.

Injecție intravenoasă

Pentru injecții intravenoase intermitente, soluția trebuie administrată prin injecție pe parcursul a 3-5 minute. În timpul monitorizării după punerea pe piață a fost raportată aritmia potențial amenințătoare de viață la un număr redus de pacienți cărora le-a fost administrat cefotaxim intravenos rapid printr-un cateter venos central.

Injecție intramusculară

Administrarea intramusculară este restrânsă la câteva situații clinice excepționale (de exemplu gonoree). Nu este indicată în infecțiile severe și trebuie supusă unei evaluări risc/beneficiu. Este recomandat să nu se injecteze mai mult de 4 ml unilateral. Dacă doza zilnică depășește 2 g cefotaxim sau dacă cefotaxim este administrat prin injecție mai des de 2 ori pe zi, este recomandată calea de administrare intravenoasă. În infecțiile severe injecția intramusculară nu este recomandată.

Soluția trebuie administrată prin injecție intramusculară profundă. Soluțiile cu lidocaină nu trebuie injectate intravenos. Cefotaxim reconstituit cu lidocaină nu trebuie administrat copiilor în primul an de viață. Trebuie luate în considerare informațiile medicamentului cu lidocaină.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Cefotaxim și aminoglicozidele nu trebuie amestecate în aceeași seringă sau lichid de perfuzie.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte cefalosporine sau la orice alți excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Reacție de hipersensibilitate imediată și/sau severă la peniciline sau alte tipuri de antibiotice beta-lactamice manifestată în antecedente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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.

• Reacții anafilactice

La pacienții cărora li s-a administrat cefotaxim au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

În cazul în care apare o reacție de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

Deoarece există o rezistență încrucișată între peniciline și cefalosporine, utilizarea cefalosporinelor trebuie efectuată cu prudență la pacienții alergici la peniciline (pentru contraindicații vezi pct. 4.3)

- Reacții buloase grave

Au fost raportate cazuri de reacții buloase grave cum este sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică (vezi pct. 4.8). În cazul în care apar reacții ale pielii și/sau mucoaselor, pacienții trebuie îndemnați să se adreseze imediat medicului înaintea continuării tratamentului.

- 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*. Această afecțiune poate varia în severitate de la forme ușoare până la amenințătoare de viață, iar forma cea mai severă este colita pseudomembranoasă.

Diagnosticul acestei afecțiuni rare dar posibil letale poate fi confirmat prin endoscopie și/sau histologie.

Este importantă considerarea acestui diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea cefotaximei.

În cazul în care este suspectat diagnosticul de colită pseudomembranoasă, cefotaxim trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat fără întârziere tratamentul specific adecvat.

Afecțiunea asociată *Clostridium difficile* poate fi favorizată de staza materiilor fecale.

Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

- Reacții hematologice

În timpul tratamentului cu cefotaxim, mai ales dacă este administrat o perioadă mai lungă, pot apărea leucopenie, neutropenie, și, mai rar, agranulocitoză. Dacă tratamentul este mai lung de 7-10 zile, se recomandă monitorizarea leucogramei, iar în caz de neutropenie tratamentul trebuie întrerupt.

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

- Pacienți cu insuficiență renală

Doza trebuie modificată conform clearance-ului calculat al creatininei (vezi pct. 4.2).

Se impune prudență în cazul în care cefotaxim este administrat împreună cu aminoglicozide, probenecid sau alte medicamente nefrotice (vezi pct. 4.5). La acești pacienți, la pacienții vârstnici și cei cu insuficiență renală preexistentă trebuie monitorizată funcția renală.

- Neurotoxicitate

Doze mari de antibiotice beta-lactamice, inclusiv cefotaxim, pot duce la encefalopatii (de exemplu tulburări ale stării de conștiență, mișcări anormale și convulsii) (vezi pct. 4.8), mai ales la pacienții cu insuficiență renală.

În cazul în care apar astfel de reacții, pacienții trebuie îndemnați să se adreseze imediat medicului înaintea continuării tratamentului.

- Utilizarea cefotaximei în tratamentul endocarditei trebuie restricționată la pacienții cu alergie dovedită la penicilină (nu de tip 1). Din cauza spectrului său antibacterian limitat, cefotaxim trebuie utilizat în asociere cu alți medicamente antibacteriene adecvate.

- Precauții pentru administrare

În timpul monitorizării după punerea pe piață a fost raportată aritmia potențial amenințătoare de viață la un număr redus de pacienți cărora le-a fost administrat rapid cefotaxim intravenos printr-un cateter venos central. Trebuie respectată durata recomandată pentru injecție și perfuzie (vezi pct. 4.2).

- 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.

Acest medicament conține sodiu 2,1 mmol (48 mg) per doza de 1000 mg și respectiv 4,2 mmol (96 mg) per doza de 2000 mg echivalent cu 2,4% și 4,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează un regim alimentar cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- *Uricozurice:* Probenecid interferează cu transferul renal tubular al cefotaxim, sporind astfel expunerea la cefotaxim de aproximativ două 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 secțiunea 4.4 și 4.2).
- *Aminoglicozide, diuretice:* Similar altor cefalosporine, cefotaxim poate potența efectul nefrototoxic al unor medicamente nefrot toxice, cum sunt aminoglicozidele sau diureticele cu acțiune intensă (furosemidul). Trebuie monitorizată funcția renală (vezi pct. 4.4).
- *Antibiotice bacteriostatice:* Cefotaxim MIP nu trebuie asociat cu antibiotice bacteriostatice (tetraciline, eritromicină și clormafenicol) deoarece este posibil un efect antagonist.
- *Alte forme de interacțiune:* Similar altor cefalosporine, a fost raportat testul Coombs pozitiv la pacienți tratați cu cefotaximă. Acest fenomen poate interfera cu reacția încrucișată de compatibilitate sangvină. Pot apărea reacții fals- pozitive ale glucozei cu substanțe reducătoare nespecifice (de exemplu Fehling). Acest fenomen nu a fost raportat cu metode specifice enzimatică (de exemplu cu glucozoxidază).

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.

Nu pot fi excluse efecte asupra florei fiziologice intestinale a sugarului alăptat ducând la diaree, colonizare cu fungi și sensibilizare. Prin urmare, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie, trebuie decis asupra întreruperii fie a alăptării sau a terapiei.

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

Nu există dovezi că cefotaxim afectează abilitatea de a conduce sau de a folosi utilaje. Doze mari de cefotaxim, mai ales la pacienți cu insuficiență renală, pot cauza encefalopatii (de exemplu tulburări ale stării de conștiință, mișcări anormale și convulsii) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie atenționați să nu conducă sau să nu folosească utilaje dacă apare vreunul din aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Frecvență	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/1000 - <1/100)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Infecții și infestări			Suprainfecție (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie	Neutropenie, agranulocitoză (vezi pct. 4.4), anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții Jarisch-Herxheimer	Reacții anafilactice, angioedem, bronhospasm, șoc anafilactic
Tulburări ale sistemului nervos		Convulsii (vezi pct. 4.4)	Cefalee, amețeli, encefalopatii (tulburări ale stării de conștiință, mișcări anormale (vezi pct. 4.4)

Frecvență	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/1000 - <1/100)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Tulburări cardiace			Aritmie după perfuzie intravenoasă prea rapidă printr-un cateter venos central
Tulburări gastrointestinale		Diaree	Greață, vărsături, dureri abdominale, 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	Hepatită* (câteodată cu icter)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecie cutanată tranzitorie, prurit, urticarie	Eritem polimorf, sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare		Deteriorare a funcției renale / creșterea creatininemiei (mai ales în cazul tratamentului concomitent cu aminoglicozide)	Nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	În cazul injectării IM.: durere la locul injectării	Febră, inflamație la locul injectării, inclusiv flebită/ tromboflebită	În cazul injectării IM (deoarece solventul conține lidocaină): reacții sistemice la lidocaină

* experiență după punerea pe piață

Reacții Jarisch-Herxheimer

În tratamentul boreliozei poate apărea reacția Jarisch-Herxheimer în primele zile de tratament. Apariția unuia sau mai multor din următoarele simptome a fost raportată după câteva săptămâni de tratament a boreliozei: erupții cutanate tranzitorii, prurit, febră, leucopenie, creșterea enzimelor hepatice, dificultăți în respirație, disconfort articular.

Tulburări hepatobiliare:

Au fost observate creșteri ale valorilor unor enzime hepatice (TGP, TGO, LDH, GGT și/sau fosfataza alcalină) și/sau ale bilirubinei. Aceste variații 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 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului 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.

În caz de supradozaj, cefotaxim trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament de susținere, care include măsuri de accelerare a eliminării cefotaximei, precum și tratament simptomatic al reacțiilor adverse (de exemplu convulsii).

Nu există un antidot specific. Concentrațiile plasmatice ale cefotaximei pot fi reduse prin hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: cefalosporine de generația a III-a, codul ATC: J01DD01.

Mecanism de acțiune

Acțiunea bactericidă a cefotaximei rezultă din inhibarea sintezei peretelui celular bacterian (în faza de creștere) cauzată de inhibarea proteinelor ce leagă penicilinele (PLP), cum sunt transeptidazele.

Mecanismul rezistenței

Rezistența la cefotaxim 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*. Prin urmare, infecțiile cauzate de patogeni ce produc beta-lactaze inductibile codificate cromozomal de tip AmpC nu trebuie tratate cu cefotaximă, nici în cazul unei sensibilități dovedite in vitro, din cauza riscului selectării mutantelor cu expresie constitutivă dezinhibată de beta-lactaze de tip AmpC.
- Afinitate redusă a PLP la cefotaxim. 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 metilino/(oxacilino)-rezistent.
- Penetrarea insuficientă a cefotaximei prin membrana celulară externă a bacteriilor Gram-negativ, astfel încât inhibarea PLP-urilor este redusă.
- Prezența unor mecanisme de transport (pompe de eflux) capabile să transporte activ cefotaxim în afara celulei. O rezistență încrucișată completă poate apărea cu ceftriaxona și parțial cu alte peniciline și cefalosporine.

Concentrații critice

Următoarele concentrații minime inhibitorii (CMI) au fost definite pentru germeni sensibili și rezistenți: Valorile critice clinice ale CMI recomandate de EUCAST (01.01.2019))

Patogen	Sensibil	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{EI}	Nota ¹	Nota ¹
<i>Streptococcus</i> (grup A, B, C, G)	Nota ²	Nota ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 2 mg/l
Streptococci din grupul Viridans	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.125 mg/l	> 0.125 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.125 mg/l	> 0.125 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> ³	≤ 0.125 mg/l	> 0.125 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0.03 mg/l	> 0.03 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.125 mg/l	> 0.125 mg/l
Valori critice de farmacocinetică/farmacodinamie PK/PD (care nu depind de specie)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

EI EI = expunere înaltă / doză mare numai pentru *S. aureus* (doză mare de cel puțin 3 x 2 g intravenos)

1 Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea la cefoxitină (cu excepția cefiximei, ceftazidimei, ceftazidimei-avibactam, ceftibutenului și ceftolozan-tazobactam, care nu au valori critice și nu trebuie utilizate în infecțiile stafilococice).

2 Sensibilitatea streptococilor de grup A, B, C și G la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității acestora la benzilpeniciline..

3 Izolatele non-sensibile sunt rare sau nu sunt încă raportate. Rezultatul testului de identificare și de susceptibilitate antimicrobiană pe orice astfel de izolat trebuie confirmat și izolatul trebuie trimis la un laborator de referință.

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
Aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (inclusiv tulpini rezistente la penicilină) <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobi Gram-negativi <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> [%]
Specii la care rezistență dobândită poate ridica probleme
Aerobi Gram-pozitivi <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobi Gram-negativi <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{#%} <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobi <i>Bacteroides fragilis</i>
Specii cu rezistență naturală
Aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metecilino-rezistent)
Aerobi Gram-negativi <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi

<i>Clostridium difficile</i>
Altele
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

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

În unitățile de terapie intensivă rata rezistenței este 10%

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cefotaxim MIP este pentru administrare parenterală. Concentrația plasmatică medie este de aproximativ 81-102 mg/l la 5 minute după administrarea intravenoasă a unei doze de 1 g cefotaxim, respectiv 167-214 mg/l după o doză de 2 g. Injecția intramusculară duce la concentrații plasmatiche medii de 20 mg/l după 30 minute pentru doza de 1 g.

Distribuție

Cefotaxim are o bună penetrare în diferite compartimente. Pentru majoritatea patogenilor pot fi atinse rapid concentrații terapeutice peste cele minime inhibitorii. Concentrațiile în LCR sunt mici când meningele este sănătos, însă cefotaxim pătrunde bariera hemato-encefalică în concentrații peste CMI-ul patogenilor sensibili dacă meningele este inflammat (3-30 μg/ml).

Concentrații inhibitorii ale cefotaximei pentru majoritatea bacteriilor Gram-negativ (0,2-5,4 μg/ml) sunt atinse după doze de 1 sau 2 g în spută, secrețiile bronhice și lichidul pleural.

Concentrații similare probabil efective împotriva majorității organismelor sensibile sunt atinse după doze terapeutice în organele de reproducere feminine, revărsate din otita medie, țesutul prostatic, lichidul interstițial, lichidul peritoneal și peretele vezicii biliare. Concentrații ridicate de O-dezacetil-cefotaximă sunt atinse în bilă. Cefotaxim 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.

Legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție de 25-40%.

Volumul aparent de distribuție al cefotaximei este de 21-37 l după perfuzia intravenoasă a 1 g administrată în timp de 30 de minute.

Metabolizare

La om, cefotaxim este metabolizat parțial. Aproximativ 15-25% din o doză parenterală este metabolizată în O-dezacetil-cefotaximă, care are de asemenea proprietăți antibiotice.

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 cefotaxim administrat se regăsește sub formă nemodificată și 20% sub formă de O-dezacetil-cefotaximă.

După administrarea de cefotaxim marcat radioactiv, mai mult de 80% din cantitatea de cefotaxim este regăsit în urină: 50-60% sub formă nemodificată, iar restul conține metaboliți. Clearance-ul total al cefotaximei este 240-390 ml/min și cel renal 130-150 ml/min.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cefotaximei este 50-80 de minute, iar al dezacetil-cefotaximei de 90 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/min), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi prelungit la 2,5-3,6 ore.

Nu există acumulare după administrarea intravenoasă a 1000 mg sau intramusculară a 500 mg timp de 10-14 zile.

La nou-născuți farmacocinetica este influențată de perioada de sarcină și vârsta cronologică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare fiind prelungit la prematuri și la nou-născuții cu greutate redusă față de cei cu greutate normală de aceeași vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Cefotaxim traversează placenta. După administrarea intravenoasă a 1 g cefotaxim în timpul nașterii au fost atinse valori de 14 $\mu\text{g/ml}$ în serul cordonului ombilical în primele 90 de minute după administrare, scăzând la 2,5 $\mu\text{g/ml}$ spre sfârșitul celei de a doua ore după administrare.

În lichidul amniotic concentrația maximă de 6,9 $\mu\text{g/ml}$ a fost măsurată după 3-4 ore. Această valoare depășește CMI pentru majoritatea bacteriilor Gram-negativ.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Cefotaxim nu trebuie amestecat în aceeași seringă sau în aceeași soluție de perfuzie cu alte antibiotice. Acest lucru este valabil mai ales pentru aminoglicozide. Dacă trebuie administrată atât cefotaxim cât și aminoglicozidele, acestea trebuie administrate separat în locuri diferite. Cefotaxim nu trebuie dizolvat în soluții cu pH mai mare de 7,5, de exemplu bicarbonat de sodiu.

Cefotaxim nu trebuie amestecat cu alte medicamente decât cele menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Valabilitatea soluției reconstituite

Pentru soluția reconstituită, stabilitatea fizică și chimică a fost demonstrată timp de 3 ore la 25°C și 6 de ore la 2°-8°C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluție exclude riscurile contaminării microbiene, 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.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră, transparentă, tip I, cu capacitate de 15 ml, cu dop din cauciuc bromobutolic cu capsă flip – off din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 1, 5 sau 10 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Compatibilitate cu alte lichide cu administrare intravenoasă

Următorii solvenți sunt adecvați pentru prepararea soluției: apă pentru preparate injectabile, soluție de glucoză 5%, soluție salină fiziologică (0,9%) și soluție de lidocaină 1%.

Similar tuturor medicamentelor parenterale, soluțiile reconstituite trebuie inspectate vizual de particule înaintea administrării. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, incolore sau de culoare galben deschis, și practic fără particule.

Perfuzie intravenoasă

1 g cefotaxim se dizolvă în 40-50 ml solvent compatibil.

2 g cefotaxim se dizolvă în 100 ml solvent compatibil.

Injecție intravenoasă

Pentru injecția intravenoasă, 1 g cefotaxim trebuie dizolvat în 4 ml apă pentru preparate injectabile, 2 g cefotaxim trebuie dizolvate în 10 ml apă pentru preparate injectabile.

Injecție intramusculară

Pentru injecția intramusculară, 1 g cefotaxim se dizolvă în 4 ml apă pentru preparate injectabile. Pentru a preveni o injecție dureroasă, poate fi utilizată alternativ o soluție de 1% hidroclorid de lidocaină (numai la adulți). Soluțiile cu lidocaină nu trebuie administrate intravenos. Trebuie luată în considerare informațiile medicamentului cu lidocaină.

Numai pentru o singură administrare. Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel

Germania

Telefon 0049 (0) 6894 9609 0

Fax 0049 (0) 6894 9609 355

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cefotaxim MIP 1 g pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă.

11253/2018/01

11253/2018/02

11253/2018/03

Cefotaxim MIP 2 g pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă.

11254/2018/01

11254/2018/02

11254/2018/03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022