

7. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cefotaxim "Hameln", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33642

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cefotaxim "Hameln"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Cefotaxim "Hameln" 1 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder cefotaximnatrium svarende til 1 g cefotaxim.

Hver 1 g pulver indeholder 48 mg natrium (2,09 mmol).

Cefotaxim "Hameln" 2 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder cefotaximnatrium svarende til 2 g cefotaxim.

Hvert hætteglas på 2 g indeholder 96 mg natrium (4,18 mmol).

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Et hvidt eller let gult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cefotaxim er indiceret til behandling af følgende svære infektioner, enten når det er kendt eller det menes at være meget sandsynligt at infektionen er forårsaget af bakterier, der er følsomme over for cefotaxim (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Bakteriel lungebetændelse

- Komplicerede infektioner i urinvejene, herunder pyelonefritis

- Svære hud- og bløddelsinfektioner

- Genitale infektioner, herunder gonoré

- Intraabdominale infektioner (såsom peritonitis)

- Bakteriel meningitis

- Endokarditis

- Borreliose

Behandling af patienter med bakteriæmi, der opstår i forbindelse med eller mistænkes for at være forbundet med en eller flere af de ovennævnte infektioner.

Perioperativ profylakse. Til kirurgiske operationer med øget infektionsrisiko med anaerobe patogener, f.eks. kolorektal kirurgi, anbefales en kombination med et passende lægemiddel med aktivitet mod anaerober.

Der bør tages hensyn til officiel vejledning vedrørende passende anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Cefotaxim "Hameln" kan administreres ved intravenøs bolusinjektion eller intravenøs infusion eller ved intramuskulær injektion efter rekonstitution af opløsningen

Doseringen, administrationsvejen og hyppigheden skal bestemmes ud fra infektionens sværhedsgrad, følsomheden af den forårsagende organisme og patientens tilstand. Behandlingen kan påbegyndes, før resultaterne af følsomhedstestning foreligger.

Voksne og unge over 12 år

Voksne og unge får normalt 2 til 6 g cefotaxim dagligt. Den daglige dosis skal opdeles i to enkeltdoser hver 12. time.

- Almindelige infektioner ved tilstedeværelse af (eller mistanke om) følsomme bakterier: 1 g hver 12. time.

- Infektioner ved tilstedeværelse af (eller mistanke om) flere følsomme eller moderat følsomme bakterier: 1‑2 g hver 12. time.

- Svære infektioner eller for infektioner, der ikke kan lokaliseres: 2‑3 g som en enkeltdosis hver 6. til 8. time (maksimal daglig dosis: 12 g).

En kombination af cefotaxim og andre antibiotika er indiceret ved svære infektioner.

Pædiatrisk population

*Børn*

Det sædvanlige doseringsinterval er i intervallet 100‑150 mg/kg/dag i 2 eller 4 delte doser. Ved meget svære infektioner kan det dog være nødvendigt med doser på op til 200 mg/kg/dag.

*Nyfødte*

Den anbefalede dosis er 50 mg/kg/dag i 2 eller 4 delte doser. Ved svære infektioner er der givet 150‑200 mg/kg/dag i delte doser.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig, forudsat at nyre- og leverfunktionen er normal.

**Andre specielle anbefalinger**

*Gonoré*

Til gonoré; en enkelt injektion (intramuskulært eller intravenøst) på 0,5‑1 g cefotaxim. Til komplicerede infektioner skal der tages hensyn til tilgængelige officielle retningslinjer. Syfilis skal udelukkes, før behandlingen påbegyndes.

*Bakteriel meningitis*

Voksne: Daglig dosis på 6-12 g cefotaxim delt i lige store doser hver 6.‑8. time (2 til 3 g

3-4 gange dagligt).

Børn: 150-200 mg/kg/dag delt i lige store doser hver 6.‑8. time.

Nyfødte: 0‑7 dage: 50 mg/kg hver 12. time, 7‑28 dage: 50 mg/kg hver 8. time.

*Perioperativ profylakse*

1‑2 g som enkeltdosis så tæt på operationsstart som muligt. I de tilfælde, hvor operationstiden overstiger 90 minutter, skal der gives en ekstra dosis profylaktisk antibiotika.

*Intraabdominale infektioner*

Intraabdominale infektioner bør behandles med cefotaxim i kombination med andre antibiotika med dækning for anaerobe bakterier.

Dosering ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med en kreatininclearance på under 10 ml/minut skal vedligeholdelsesdosis nedsættes til halvdelen af den normale dosis efter en indledende normal dosis, uden at dosisintervallet ændres.

Dosering ved hæmodialyse eller peritonealdialyse

1 til 2 g dagligt, afhængigt af infektionens sværhedsgrad. På hæmodialysedagen skal cefotaxim administreres efter dialysesessionen.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden med cefotaxim afhænger af patientens kliniske tilstand og varierer afhængigt af den bakteriologiske udvikling. Administrationen af cefotaxim skal fortsætte, indtil symptomerne er aftaget, eller der er tegn på bakteriel udryddelse. Behandling i mindst 10 dage er nødvendig ved infektioner forårsaget af Streptococcus pyogenes (parenteral behandling kan skiftes til en passende oral behandling inden udløbet af denne periode på 10 dage).

**Administration**

Cefotaxim "Hameln" 1 g pulver til injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning kan gives ved **intramuskulær injektion, intravenøs injektion eller intravenøs infusion.**

Cefotaxim "Hameln" 2 g pulver til injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning kan gives ved **intravenøs injektion eller infusion**.

Intravenøs infusion

For at undgå enhver risiko for infektion bør rekonstitutionen af opløsningen til infusion ske under nøje aseptiske forhold. Udsæt ikke infusionen efter rekonstitution af opløsningen.

Til *kort intravenøs infusion*: Efter rekonstitution skal opløsningen administreres i løbet af 20 minutter.

Til *langvarig intravenøs infusion*: Efter rekonstitution skal opløsningen administreres i løbet af 50‑60 minutter.

Intravenøs injektion

Ved intermitterende intravenøse injektioner skal opløsningen injiceres i løbet af en periode på 3 til 5 minutter. Under overvågningen efter markedsføring er der rapporteret om potentielt livstruende arytmi hos meget få patienter, som fik hurtig intravenøs administration af cefotaxim gennem et centralt venekateter.

Intramuskulær injektion (anbefales kun for 1 g hætteglas)

Den intramuskulære administration er begrænset til ekstraordinære kliniske situationer (f.eks. gonoré). Den er ikke indiceret ved alvorlige infektioner og bør underkastes en vurdering af benefit/risk-forholdet. Det anbefales, at der ikke injiceres mere end 4 ml unilateralt. Hvis den daglige dosis overstiger 2 g cefotaxim, eller hvis cefotaxim injiceres hyppigere end to gange dagligt, anbefales intravenøs administration. I tilfælde af alvorlige infektioner anbefales intramuskulær injektion ikke.

Opløsningen skal administreres ved dyb intramuskulær injektion. Opløsninger med lidocain må **ikke** administreres intravenøst. Cefotaxim rekonstitueret med lidocain må ikke administreres til børn i alderen under 30 måneder. Produktinformationen for det valgte lægemiddel indeholdende lidocain skal tages i betragtning.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Cefotaxim og aminoglykosider må ikke blandes i samme sprøjte eller perfusionsvæske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre cefalosporiner.
* Tidligere, umiddelbar og/eller svær overfølsomhedsreaktion over for penicillin eller et hvilket som helst beta-lactam-antibiotikum.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som for andre antibiotika kan brugen af cefotaxim, især ved langvarig brug, føre til overvækst af ikke-følsomme organismer. En gentagen evaluering af patientens tilstand er afgørende. Hvis der opstår en superinfektion under behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger (se pkt. 4.8).

Anafylaktiske reaktioner

Der er rapporteret om alvorlige, herunder dødelige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der fik cefotaxim (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion, skal behandlingen stoppes.

Brugen af cefotaxim er strengt kontraindiceret hos personer med en umiddelbar overfølsomhed over for cefalosporiner.

Da der er krydsallergi mellem penicilliner og cefalosporiner, skal sidstnævnte anvendes med ekstrem forsigtighed hos penicillinfølsomme personer. Overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi), der forekommer med disse to antibiotikafamilier, kan være alvorlige eller endda dødelige.

Svære hudreaktioner

Efter markedsføring er der blevet rapporteret svære kutane bivirkninger (SCAR'er), herunder akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, i forbindelse med cefotaximbehandling. På tidspunktet for ordination skal patienterne informeres om tegn og symptomer på hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal cefotaxim straks seponeres. Hvis patienten har udviklet AGEP, SJS, TEN eller DRESS ved brug af cefotaxim, må behandlingen med cefotaxim ikke genoptages og skal seponeres permanent.

Hos børn kan fremvisningen af et udslæt forveksles med den underliggende infektion eller en alternativ infektiøs proces, og læger bør overveje muligheden for en reaktion på cefotaxim hos børn, der udvikler symptomer på udslæt og feber under behandling med cefotaxim.

*Clostridioides difficile*-associeret sygdom (f.eks. pseudomembranøs kolitis)

Diarré, især hvis svær og/eller vedvarende, kan forekomme under behandlingen eller i de første uger efter behandlingen, og kan være symptomatisk for *Clostridioides difficile*-associeret sygdom (CDAD). CDAD kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende, hvoraf den mest alvorlige form er pseudomembranøs kolitis.

Diagnosen af denne sjældne, men muligvis dødelige tilstand kan bekræftes ved endoskopi og/eller histologi. Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré under eller efter administration af cefotaxim. Hvis der er mistanke om en diagnose af pseudomembranøs kolitis, skal cefotaxim straks stoppes, og passende specifik antibiotikabehandling skal straks påbegyndes. *Clostridioides difficile*-associeret sygdom kan få gunstige betingelser ved fækal stase. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer de peristaltiske bevægelser.

Blodsygdomme

Leukopeni, neutropeni og mere sjældent knoglemarvssvigt, pancytopeni eller agranulocytose kan udvikle sig under behandling med cefotaxim. Ved behandlingsforløb, der varer længere end 7‑10 dage, skal antallet af hvide blodlegemer overvåges, og behandlingen stoppes i tilfælde af neutropeni.

Nogle tilfælde af eosinofili og trombocytopeni, der hurtigt kan reverseres ved seponering af behandlingen, er blevet rapporteret. Der er også rapporteret tilfælde af hæmolytisk anæmi (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Doseringen skal modificeres i henhold til den beregnede kreatininclearance.

Der skal udvises forsigtighed, hvis cefotaxim administreres sammen med aminoglykosider eller andre nefrotoksiske lægemidler (se pkt. 4.5). Nyrefunktionen skal overvåges hos disse patienter, ældre og patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion.

Encefalopati

Beta-lactamer, herunder cefotaxim, disponerer patienten for risiko for encefalopati (som kan omfatte krampeanfald, forvirring, bevidsthedssvækkelse, mobilitetsforstyrrelser), især i tilfælde af overdosering eller nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådes til at kontakte deres læge umiddelbart før behandlingen fortsættes, hvis sådanne reaktioner opstår.

Forsigtighedsregler ved administration

Under overvågning efter markedsføring er der rapporteret om potentielt livstruende arytmi hos meget få patienter, som fik hurtig intravenøs administration af cefotaxim gennem et centralt venekateter. Det anbefalede tidsrum for injektion eller infusion skal følges (se pkt. 4.2).

Forsigtighedsregler ved administration efter rekonstitution med lidocain

Må ikke administreres, hvis der er:

- Kendt anamnese med overfølsomhed over for lidocain eller andre lokalanæstetika af amidtypen

- Hjerteblok uden pacing

- Svært hjertesvigt

Virkninger på laboratorieprøver

Som for andre cefalosporiner er der fundet en positiv Coombs-test hos nogle patienter, der er blevet behandlet med cefotaxim. Dette fænomen kan forstyrre krydsmatchningen af blod. Uringlucosetest med non-specifikke reduktionsmidler kan give falsk positive resultater. Dette fænomen observeres ikke, når der anvendes en glucose-oxidase-specifik metode.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 48 mg natrium pr. 1 pulver, svarende til 2,4 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cefotaxim "Hameln" anses for at have et højt natriumindhold. Dette bør især tages i betragtning for dem, der er på en saltfattig diæt.

Dette lægemiddel administreres kun efter rekonstitution - se pkt. 6.6.

Natriumindholdet i diluensen bør tages i betragtning ved beregning af det samlede natriumindhold i den forberedte fortynding af præparatet. For detaljerede oplysninger om natriumindholdet i den opløsning, der anvendes til at fortynde præparatet, henvises til produktegenskaberne for den anvendte diluens.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Probenecid påvirker den renale tubulære overførsel af cefalosporiner og øger derved cefotaximeksponeringen ca. 2 gange og reducerer renal clearance til ca. halvdelen ved terapeutiske doser. På grund af det store terapeutiske indeks for cefotaxim er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering kan være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.2).

Aminoglykosidantibiotika og diuretika: Som for andre cefalosporiner kan cefotaxim forstærke de nefrotoksiske virkninger af nefrotoksiske lægemidler, såsom aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid). Nyrefunktionen skal overvåges hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Bakteriostatiske antibiotika: Cefotaxim må ikke kombineres med bakteriostatiske antibiotika (f.eks. tetracykliner, erythromycin og chloramphenicol), da en antagonistisk virkning er mulig.

Interferens med laboratorieprøver: Som for andre cefalosporiner er der set en positiv Coombs-test hos nogle patienter, der blev behandlet med cefotaxim. Dette fænomen kan forstyrre krydsmatchningen af blod.

En falsk positiv reaktion på glucose kan forekomme med reduktionsstoffer (f.eks. Fehlings opløsning), men ikke ved brug af specifikke glucose-oxidasemetoder.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Cefotaxims sikkerhed er ikke klarlagt ved humane graviditeter.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er imidlertid ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder.

Cefotaxim krydser placentabarrieren. Efter intravenøs administration af 1 g cefotaxim under fødslen blev der målt værdier på 14 μg/ml i navlesnorsserumet i de første 90 minutter efter administration, hvilket faldt til ca. 2,5 μg/ml eften den anden time efter applikation. I fostervandet blev den højeste koncentration på 6,9 μg/ml målt efter 3‑4 timer. Denne værdi overstiger MIC for de fleste gramnegative bakterier. Cefotaxim må derfor ikke anvendes under graviditeten, medmindre den forventede fordel opvejer eventuelle risici.

Amning

Cefotaxim udskilles i human modermælk.

Virkninger på det ammede barns fysiologiske tarmflora, der kan fører til diarré, kolonisering af gærlignende svampe og sensibilisering af spædbarnet, kan ikke udelukkes. Derfor skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Cefotaxim "Hameln" seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

I tilfælde af bivirkninger, såsom svimmelhed eller encefalopati (som kan omfatte krampeanfald, forvirring, bevidsthedssvækkelse, mobilitetsforstyrrelser), må patienten ikke betjene maskiner eller føre et motorkøretøj. Høje doser af cefotaxim, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, kan forårsage encefalopati (f.eks. bevidsthedssvækkelse, unormale bevægelser og krampeanfald) (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis sådanne symptomer opstår.

**4.8 Bivirkninger**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig**  **(≥ 1/10)** | **Almindelig**  **(≥ 1/100**  **til < 1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)** | **Meget sjælden**  **(< 1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)\*** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  |  |  | Superinfektion (se pkt. 4.9) |
| Blod og  lymfesystem |  |  | Leukopeni  Eosinofili  Trombocytope-ni |  |  | Knoglemarvssvigt  Pancytopeni  Neutropeni  Agranulocytose  (se pkt. 4.4) Hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet  lymfesystem |  |  | Jarisch-  Herxheimers  reaktion |  |  | Anafylaktiske reaktioner  Angioødem  Bronkospasme  Anafylaktisk shock |
| Nervesystemet |  |  | Krampeanfald (se pkt. 4.4) |  |  | Hovedpine  Svimmelhed  Encefalopati\* (se pkt. 4.4) |
| Hjerte |  |  |  |  |  | Arytmi  efter hurtig bolusinfusion via centralt venekateter |
| Mave-tarm-kanalen |  |  | Diarré |  |  | Kvalme  Opkastning  Abdominalsmer-ter  Pseudomembra-nøs kolitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje |  |  | Forhøjede leverenzymer  (ALAT, ASAT,  LDH, gamma‑GT og/eller basisk fosfatase) og/eller bilirubin |  |  | Hepatitis \*\* (til tider med gulsot) |
| Hud og subkutane væv |  |  | Udslæt  Pruritus  Urticaria |  |  | Erythema multiforme  Stevens-Johnsons syndrom  Toksisk epidermal nekrolyse  (se pkt. 4.4)  Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)  Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje |  |  | Nedsat nyrefunkti­on/forøgelse af kreatinin (især ved samtidig ordination af aminoglykosi­der) |  |  | Akut nyresvigt (se pkt. 4.4)  Interstititiel nefritis |
| Almene  Symptomer og reaktioner på administrationsstedet | For i.m.  formulering­er:  Smerter på injektions­stedet |  | Feber  Inflammationsreaktioner på injektionsste­det, herunder flebitis/tromboflebitis |  |  | For i.m.  formuleringer (hvor lidocain anvendes til rekonstitution): Systemiske reaktioner på lidocain |

\* Beta-lactamer, herunder cefotaxim, disponerer patienten for risiko for encefalopati (som kan omfatte krampeanfald, forvirring, bevidsthedssvækkelse, mobilitetsforstyrrelser), især i tilfælde af overdosering eller nedsat nyrefunktion.

\*\* Erfaring efter markedsføring

**Jarisch-Herxheimers reaktion**

Ved behandling af borreliose kan der udvikles en Jarisch-Herxheimers reaktion i løbet af de første dage af behandlingen.

Forekomsten af et eller flere af følgende symptomer er blevet rapporteret efter flere ugers behandling af borreliose: hududslæt, kløe, feber, leukopeni, forhøjede leverenzymer, åndedrætsbesvær, ledbesvær.

**Lever og galdeveje**

Der er rapporteret forhøjede leverenzymer (ALAT, ASAT, LDH, gamma‑GT og/eller basisk fosfatase) og/eller bilirubin. Disse laboratorieabnormiteter kan i sjældne tilfælde overstige det dobbelte af den øvre grænse for normalområdet og fremkalde et mønster af leverskade, normalt kolestatisk og oftest asymptomatisk.

**Superinfektion**

Som for andre antibiotika kan brugen af cefotaxim, især ved langvarig brug, føre til overvækst af ikke-følsomme organismer. En gentagen evaluering af patientens tilstand er afgørende. Hvis der opstår superinfektion under behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger.

**For i.m. formuleringer**

Hvis solvensen indeholder lidocain, kan der forekomme systemiske reaktioner på lidocain, især i tilfælde af utilsigtet intravenøs injektion eller injektion i væv med høj vaskularisering, eller i tilfælde af overdosis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering kan stort set svare til profilen af bivirkninger.

Der er risiko for encefalopati i tilfælde af administration af beta-lactamantibiotika, herunder cefotaxim, især i tilfælde af overdosering eller nedsat nyrefunktion.

I tilfælde af overdosering skal cefotaxim seponeres og understøttende behandling iværksættes, hvilket omfatter foranstaltninger til at accelerere eliminering og symptomatisk behandling af bivirkninger (f.eks. krampeanfald).

Der findes ingen specifik antidot. Cefotaxim kan fjernes ved hæmodialyse. Peritonealdialyse er ineffektiv til at fjerne cefotaxim.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre beta-lactam antibakterika, cefalosporiner, 3. generation, ATC-kode: J01DD01.

Virkningsmekanisme

Den bakteriedræbende aktivitet fra cefotaxim skyldes hæmning af bakteriel cellevægssyntese (i vækstperioden) forårsaget af en hæmning af penicillinbindende proteiner (PBP'er) som transpeptidaser.

Resistensmekanisme

En resistens over for cefotaxim kan være forårsaget af følgende mekanismer:

* Inaktivering af beta-lactamaser. Cefotaxim kan hydrolyseres af visse beta-lactamaser, især af beta-lactamaser (ESBL'er) med udvidet spektrum, som kan findes i stammer af *Escherichia coli* eller *Klebsiella pneumoniae*, eller af kromosomkodede inducerbare eller konstitutive beta-lactamaser af AmpC-typen, som kan påvises i *Enterobacter cloacae*. Derfor skal infektioner forårsaget af patogener med inducerbare, kromosomkodede AmpC-beta-lactamaser ikke behandles med cefotaxim, selv i tilfælde af påvist *in-vitro*-følsomhed på grund af risikoen for selektion af mutanter med konstitutiv, undertrykt AmpC-beta-lactamase-ekspression.
* Nedsat affinitet af PBP'er til cefotaxim. Den erhvervede resistens af pneumokokker og andre streptokokker er forårsaget af modifikationer af allerede eksisterende PBP'er som følge af en mutationsproces. I modsætning til dette vedrørende den methicillin-(oxacillin-)resistente stafylokokker, er dannelsen af en yderligere PBP med reduceret affinitet for cefotaxim ansvarlig for resistens.
* Utilstrækkelig penetrering af cefotaxim gennem den ydre cellemembran af gramnegative bakterier, så hæmningen af PBP'erne er utilstrækkelig.
* Tilstedeværelsen af transportmekanisme (efflukspumper), der aktivt kan transportere cefotaxim ud af cellen. En komplet krydsresistens af cefotaxim forekommer med ceftriaxon og delvist med andre penicilliner og cefalosporiner.

Følsomhedstestnings-breakpoints

Breakpoints for minimal hæmmende koncentration (*minimum inhibitory concentration,* MIC) fastsat af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for cefotaxim kan ses på følgende websted: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetik

Efter en intravenøs bolus på 1000 mg ligger den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af cefotaxim normalt fra 81 til 102 mikrogram/ml. Doser på 500 mg og 2000 mg giver plasmakoncentrationer på henholdsvis 38 og 200 mikrogram/ml. Der er ingen akkumulering efter administration af 1000 mg intravenøst eller 500 mg intramuskulært i 10 eller 14 dage.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady-state* af cefotaxim er 21,6 l/1,73 m2 efter 1 g intravenøs 30 minutters infusion.

Koncentrationer af cefotaxim (normalt bestemt ved ikke-selektiv analyse) er blevet undersøgt i en lang række væv og væsker i menneskekroppen. Cerebrospinalvæskekoncentrationerne er lave, når hjernehinderne ikke er betændte, men er fra 3 til 30 mikrogram/ml hos børn med meningitis.

Cefotaxim passerer normalt blod-hjerne-barrieren i niveauer over MIC for almindelige følsomme patogener, når hjernehinderne er betændte. Koncentrationer (0,2‑5,4 mikrogram/ml), der hæmmer de fleste gramnegative bakterier, opnås i purulent sputum, bronkiesekret og pleuravæske efter doser på 1 eller 2 g. Koncentrationer, der sandsynligvis er effektive mod de fleste følsomme organismer, opnås på samme måde i kvindelige reproduktionsorganer, otitis media-effusioner, prostatavæv, interstitialvæske, nyrevæv, peritonealvæske og galdeblærevæggen efter sædvanlige terapeutiske doser. Høje koncentrationer af cefotaxim og desacetyl-cefotaxim opnås i galden.

Cefotaxim metaboliseres delvist før udskillelse. Hovedmetabolitten er det mikrobiologisk aktive produkt, desacetyl-cefotaxim. Det meste af en dosis cefotaxim udskilles i urinen ca. 60 % som uomdannet lægemiddel og yderligere 24 % som desacetyl-cefotaxim. Plasmaclearance rapporteres til at være fra 260 til 390 ml/minut og nyreclearance fra 145 til 217 ml/minut.

Efter intravenøs administration af cefotaxim til raske voksne er eliminations­halveringstiden for udgangsstoffet 0,9 til 1,14 timer og for desacetylmetabolitten ca. 1,3 timer.

Hos nyfødte påvirkes farmakokinetikken af gestationsalderen og kronologisk alder, idet halveringstiden er forlænget hos for tidligt fødte og nyfødte med lav fødselsvægt på samme alder.

Ved svær nyredysfunktion øges eliminationshalveringstiden for selve cefotaxim minimalt til ca. 2,5 timer, hvorimod den for desacetyl-cefotaxim er øget til ca. 10 timer. Den totale genvinding af cefotaxim og dets hovedmetabolit i urinen falder ved nedsat nyrefunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet. Cefotaxim passerer gennem placenta.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Aminoglykosider er uforligelige med cefalosporiner i parenterale blandinger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

2 år.

Opbevaringstid efter rekonstitution

Det rekonstituerede præparat er kemisk og fysisk stabilt:

- ved en temperatur på 2 °C til 8 °C i 24 timer,

- ved en temperatur under 25 °C i 2 timer.

Se pkt. 6.6 for forberedelse af opløsninger.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede præparat anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under brug og betingelserne inden brug brugerens ansvar.

Det er ikke nødvendigt at beskytte det rekonstituerede præparat mod lys.

Opløsningen efter rekonstitution kan være farveløs til gul.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst hætteglas (type III-glas), lukket med en brombutylgummiprop og aluminiumslåg og forsegling eller aluminiumslåg og *flip-off*-forsegling af plastic.

Hvert hætteglas indeholder hhv. 1 eller 2 g cefotaxim.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Efter at solvensen er blevet tilsat til indholdet af hætteglasset, skal hætteglasset rystes, indtil pulveret er opløst. Opløsningen skal være klar efter 1-2 minutter. Opløsningen af det rekonstituerede produkt skal inspiceres visuelt for klarhed og partikler før administration. Hvis den er uklar eller indeholder partikler, er opløsningen ikke egnet til brug. Opløsningen efter rekonstitution kan være farveløs til gul.

For instruktioner om administration, se pkt. 4.2.

**Forberedelse af injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**Intravenøs injektion** (fra 3 til 5 minutter)

Indholdet af et hætteglas skal opløses i 4 eller 10 ml vand til injektionsvæsker, 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske, opløsning.

**Intravenøs infusion** (fra 20 til 60 minutter)

For at forberede opløsninger af cefotaxim til intravenøs infusion opløses pulveret i vand til injektionsvæsker (på samme måde som for intravenøse injektioner).

Den resulterende opløsning skal fortyndes yderligere med en af følgende opløsninger:

9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning,

50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning,

50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning i forholdet 1:1,

50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning i forholdet 2:1,

Ringers opløsning, *Compound Sodium Lactate Injection* (Ringer-lactat-injektion).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indhold af antibiotika pr. hætteglas** | **Solvensvolumen** | |
| **Intravenøs injektion** | **Intravenøs infusion** |
| 1 g | 10 ml | 40–100 ml |
| 2 g | 10 ml | 40–100 ml |

**Intramuskulær injektion** (anbefales kun for 1 g hætteglas)

Indholdet af 1 g hætteglas skal opløses i 4 ml vand til injektionsvæsker, 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning eller 10 mg/ml (1 %) lidocainopløsning. Præparatet må ikke administreres intravenøst sammen med lidocainopløsning.

|  |  |
| --- | --- |
| **Indhold af antibiotika pr. hætteglas** | **Solvensvolumen** |
| **Intramuskulær injektion** |
| 1 g | 4 ml |
| 2 g | - |

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

**Repræsentant**

hameln pharma ApS

Naverland 22

2600 Glostrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 g: 70392

2 g: 70394

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. maj 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-