

23. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

 28268

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cefotaxim "MIP"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder cefotaximnatrium svarende til 1 g cefotaxim.

Hvert hætteglas indeholder 2,1 mmol (eller 48 mg) natrium per 1000 mg dosis.

2 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder cefotaximnatrium svarende til 2 g cefotaxim.

Hvert hætteglas indeholder 4,2 mmol (eller 96 mg) natrium per 2000 mg dosis.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

 Hvidt til svagt gult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Cefotaxim er indiceret til behandling af følgende svære infektioner, når det vides eller antages, at der er stor sandsynlighed for, at de skyldes bakterier, der er følsomme over for cefotaxim (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Bakteriel pneumoni
* Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis
* Svære hud- og bløddelsinfektioner
* Genitale infektioner, herunder gonoré
* Intra-abdominale infektioner (såsom peritonitis)
* Bakteriel meningitis
* Endocarditis
* Borreliosis

 Behandling af patienter med bakteræmi, der forekommer i forbindelse med, eller mistænkes for at have forbindelse til, nogen af infektionerne angivet ovenfor.

 Perioperativ profylakse. Ved kirurgiske indgreb med øget risiko for infektioner med anaerobe patogener, f.eks. kolorektal kirurgi, anbefales en kombination med et passende lægemiddel med aktivitet mod anaerober.

 Der skal tages højde for officiel lokal vejledning om passende brug af antibakterielle midler ved brug af cefotaxim.

**4.2 Dosering og administration**

 Cefotaxim kan administreres som intravenøs bolusinjektion, som intravenøs infusion eller som intramuskulær injektion efter rekonstitution af opløsningen.

 Doseringen og administrationsvejen skal baseres på infektionens sværhedsgrad, følsomheden af den forårsagende organisme og patientens tilstand. Behandlingen kan startes, før resultaterne af mikrobiologiske tests foreligger.

Voksne og unge over 12 år

Voksne og unge får sædvanligvis 2 til 6 g cefotaxim daglig. Den daglige dosis bør opdeles i to enkeltdoser hver 12. time.

* Almene infektioner med tilstedeværelse af (eller mistanke om) følsomme bakterier: 1 g hver 12. time.
* Infektioner med tilstedeværelse af (eller mistanke om) adskillige følsomme eller moderat følsomme bakterier: 1-2 g hver 12. time.
* Svære infektioner eller til infektioner, der ikke kan lokaliseres: 2-3 g som en enkelt dosis hver 6. til hver 8. time (maksimal daglig dosis: 12 g).

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

Nyfødte til tiden (0-28 dage), spædbørn og børn op til 12 år gamle

Afhængigt af infektionens sværhedsgrad: 50-100-150 mg/kg/dag, hver 12. til hver 6. time.

I livstruende situationer kan den daglige dosis hæves til 200 mg/kg/dag under nøje overvågning af nyrefunktionen, især i den nyfødte periode 0-7 dage på grund af ikke fuldt udviklet nyrefunktion.

Præmature spædbørn

Den anbefalede dosering er 50 mg/kg/dag, opdelt i 2 til 4 doser (hver 12. til hver 6. time). Denne maksimumsdosis bør ikke overskrides på grund af de endnu ikke fuldt udviklede nyrer.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, hvis nyre- og leverfunktioner er normale.

**Andre særlige anbefalinger**

*Gonoré*

Ved gonoré gives en enkelt injektion (intramuskulært eller intravenøst) 0,5-1 g cefotaxim. Ved komplicerede infektioner skal der tages højde for officiel lokal vejledning. Syfilis bør udelukkes inden indledning af behandling.

*Bakteriel meningitis*

Voksne: Daglig dosis på 9-12 g cefotaxim, opdelt i lige store doser hver 6.-8. time (3 g 3-4 gange daglig).

Børn: 150-200 mg/kg/dag, opdelt 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 start af operationen som muligt. I de tilfælde, hvor operationstiden overstiger 90 minutter, bør der gives en yderligere dosis profylaktisk antibiotika.

*Intra-abdominale infektioner*

Intra-abdominale infektioner bør behandles med cefotaxim i kombination med andre antibiotika med dækning for anaerobe bakterier.

Nedsat nyrefunktion

Hos voksne patienter med kreatininclearance på ≤5 ml/min er startdosis den samme som den sædvanligt anbefalede dosis, men vedligeholdelsesdosen skal reduceres til det halve uden at ændre hyppigheden af dosering. Blodprøver til bestemmelse af den påkrævede dosis kan udføres.

Dialyse eller peritonealdialyse

Hos patienter i hæmodialyse og peritonealdialyse er en intravenøs injektion på 0,5-2 g administreret ved afslutningen af hver dialysebehandling og gentaget hver 24. time nok til at behandle de fleste infektioner effektivt.

**Behandlingens varighed**

Varigheden af behandlingen med cefotaxim afhænger af patientens kliniske tilstand og varierer med årsagen til den bakteriologiske progression. Administration af cefotaxim skal fortsættes, indtil symptomerne er forsvundet, eller der er påvist bakteriel eradikation. Ved infektioner, der er forårsaget af *Streptococcus pyogenes,* er det nødvendigt med behandling i mindst 10 dage (parenteral behandling kan udskiftes med passende oral behandling inden afslutningen på 10-dages perioden).

**Administration**

Intravenøs infusion

For at undgå enhver risiko for infektion bør rekonstitutionen af opløsningen til infusion foretages under strengt aseptiske forhold. Infusionen må ikke udsættes efter opløsningens rekonstitution.

Ved *hurtig intravenøs infusion:* Efter rekonstitution skal opløsningen administreres over 20 minutter.

Ved *langsom intravenøs infusion:* Efter rekonstitution skal opløsningen administreres over 50-60 minutter.

Intravenøs injektion

Ved intermitterende i.v.-injektioner skal opløsningen injiceres over en periode på 3 til 5 minutter. Under overvågning efter markedsføring er der blevet rapporteret potentielt livstruende arytmier hos meget få patienter, der fik hurtig intravenøs administration af cefotaxim gennem et centralt venekateter.

Intramuskulær injektion

Den intramuskulære administrationsmåde er begrænset til særlige kliniske situationer (f.eks. gonoré). Den er ikke indiceret ved svære infektioner og bør gennemgå en risk-benefit vurdering. Det anbefales, at ikke mere end 4 ml injiceres unilateralt. Hvis den daglige dosis overskrider 2 g cefotaxim, eller hvis cefotaxim injiceres hyppigere end to gange daglig, anbefales den intravenøse måde. I tilfælde af svære infektioner anbefales intramuskulær injektion ikke.

Opløsningen bør gives ved dyb intramuskulær injektion. Opløsninger med lidocain må ikkegives intravenøst. Cefotaxim rekonstitueret med lidocain må ikke administreres til børn i deres første leveår. Der bør tages hensyn til produktinformationen til det valgte lidocain-indeholdende lægemiddel.

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

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre cefalosporiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Tidligere, akut og/eller kraftig overfølsomhedsreaktion over for penicillin eller enhver anden type betalaktam-antibiotikum.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Som med andre antibiotika kan brugen af cefotaxim, især over en længere periode, resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Gentagen evaluering af patientens tilstand er væsentlig. Hvis der forekommer superinfektion under behandlingen, skal passende tiltag igangsættes.

* Anafylaktiske reaktioner

Alvorlige, inklusive fatale overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der fik cefotaxim (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion, skal behandlingen stoppes.

Da der findes krydsallergi mellem penicilliner og cefalosporiner, skal brugen af sidstnævnte foretages med forsigtighed hos penicillinfølsomme patienter (for kontraindikationer, se pkt. 4.3).

* Svære hudreaktioner

Svære kutane bivirkninger, 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, er blevet indberettet efter markedsføring i forbindelse med behandling med cefotaxim.

På tidspunktet for ordinering bør patienterne informeres om tegn og symptomer på hudreaktioner.

Hvis der opstår tegn og symptomer, som kan tyde på disse reaktioner, bør cefotaxim straks seponeres. Hvis patienten har udviklet AGEP, SJS, TEN eller DRESS ved anvendelse af cefotaxim, må behandling med cefotaxim ikke genoptages og bør seponeres permanent.

Hos børn kan forekomsten af et udslæt forveksles med den underliggende infektion eller en anden infektionsproces. Læger bør overveje, om der er tale om en reaktion på cefotaxim hos børn, der udvikler symptomer på udslæt og feber under behandling med cefotaxim.

* *Clostridium difficile-*relateret sygdom (f.eks. pseudomembranøs colitis)

Diaré, der opstår under behandlingen eller i de første uger efter behandlingen, kan, især hvis den er svær og/eller vedvarende, være symptomatisk for *Clostridium difficile-*relateret sygdom (CDAD). CDAD kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Den sværeste form er pseudomembranøs colitis.

Diagnosen på denne sjældne, men potentielt fatale tilstand kan bekræftes ved endoskopi og/eller histologi.

Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diaré under eller efter administration af cefotaxim.

Hvis der er mistanke om pseudomembranøs colitis, skal cefotaxim straks stoppes, og der skal iværksættes velegnet specifik antibiotisk behandling med det samme.

*Clostridium difficile-*relateret sygdom kan fremmes af fækal stase.

Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

* Hæmatologiske reaktioner

Der kan udvikles leukopeni, neutropeni og i sjældnere tilfælde agranulocytose under behandling med cefotaxim, særligt hvis det gives over længere perioder. Ved behandlingsforløb, der varer mere end 7-10 dage, skal leukocyttallet monitoreres, og behandlingen skal stoppes i tilfælde af neutropeni.
Der er rapporteret om tilfælde af eosinofili og trombocytopeni, som hurtigt blev reverseret efter endt behandling. Der er også rapporteret om tilfælde af hæmolytisk anæmi (se pkt. 4.8).

* Patienter med nedsat nyrefunktion

Doseringen skal justeres i henhold til den beregnede kreatininclearance (se pkt. 4.2).

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

* Neurotoksicitet

Høje doser af betalaktam-antibiotika, inklusive cefotaxim, kan resultere i encefalopati (f.eks. nedsat bevidsthedsniveau, abnorme bevægelser og krampeanfald), især hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.8).

Patienterne skal rådes til straks at kontakte deres læge, inden behandlingen fortsættes, hvis sådanne reaktioner opstår.

Brugen af cefotaxim til behandling af endocarditis bør begrænses til patienter med en kendt penicillinallergi (ikke type 1). Cefotaxim bør anvendes i kombination med andre antibakterielle midler, dets begrænsede antibakterielle spektrum taget i betragtning.

* Forsigtighedsregler vedrørende administration

I forbindelse med overvågningen efter markedsføring er der rapporteret om potentielt livstruende arytmier hos meget få patienter, som fik hurtig intravenøs administration af cefotaxim via et centralt venekateter. Den anbefalede varighed af injektionen eller infusionen skal overholdes (se pkt. 4.2).

* Virkninger på laboratorieprøver

Som ved brug af andre cefalosporiner er der set positiv Coombs test hos nogle patienter i behandling med cefotaxim. Dette fænomen kan forstyrre blodtypematch.
Uringlucoseanalyser med ikke-specifikke reducerende stoffer kan medføre falsk-positive resultater. Dette fænomen ses ikke, når der anvendes en glucose-oxydase-specifik metode.

Dette lægemiddel indeholder henholdsvis 2,1 mmol (eller 48 mg) natrium per 1000 mg dosis og 4,2 mmol (eller 96 mg) natrium per 2000 mg dosis, svarende til 2,4% og 4,8% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Dette skal tages i betragtning hos patienter på en kontrolleret natriumkost.

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

* *Urikosurika:* Probenecid påvirker den tubulære udskillelse af cefotaxim gennem nyrerne, hvilket bevirker, at eksponeringen for cefotaxim er ca. 2 gange højere, og den renale clearance reduceres til ca. det halve ved terapeutiske doser. Da cefotaxim har et bredt terapeutisk indeks, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering kan være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.2).
* *Aminoglykosider, diuretika:* Cefotaxim kan, som andre cefalosporiner, forstærke de nefrotoksiske virkninger af nefrotoksiske lægemidler, såsom aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid). Nyrefunktionen skal monitoreres (se pkt. 4.4).
* *Bakteriostatiske antibiotika:* Cefotaxim "MIP" må *ikke* kombineres med bakteriostatiske antibiotika (f.eks. tetracykliner, erythromycin og chloramphenicol), da der er mulighed for en antagonistisk virkning.
* *Andre former for interaktion:* Som ved brug af andre cefalosporiner er der set positiv Coombs test hos nogle patienter i behandling med cefotaxim. Dette fænomen kan forstyrre blodtypematch. En falsk-positiv reaktion på glucose kan opstå ved brug af reducerende stoffer (f.eks. Fehlings opløsning eller med Clinitest-tabletter), men ikke ved brug af specifikke enzymbaserede analyser (glucoseoxidasemetoder).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden ved brug af cefotaxim under graviditet er ikke fastlagt.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er dog ikke udført fyldestgørende og velkontrollerede forsøg hos gravide kvinder.

Cefotaxim krydser placentabarrieren. Derfor må cefotaxim ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede gavnlige effekt opvejer enhver potentiel risiko.

Amning

Cefotaxim udskilles i modermælken.

Påvirkninger af den fysiologiske tarmflora hos det ammede barn og deraf følgende diarré, kolonisering af gærlignende svampe og sensibilisering hos barnet kan ikke udelukkes.

Det skal derfor besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med cefotaxim 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.

 Der er intet bevis for, at cefotaxim direkte nedsætter evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

 Høje doser af cefotaxim, især hos patienter med nyreinsufficiens, kan medføre encefalopati (f.eks. nedsat bevidsthedsniveau, abnorme bevægelser og kramper) (se pkt. 4.8). Patienterne bør tilrådes ikke at køre eller betjene maskiner, hvis sådanne symptomer forekommer.

**4.8 Bivirkninger**

| **System****organklasse** | **Meget almindelig****(≥1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1000 til <1/100)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Superinfektion (se pkt. 4.4) |
| Blod og lymfesystem |  | Leukopeni, eosinofili, trombocytopeni | Neutropeni, agranulocytose (se pkt. 4.4), hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet |  | Jarisch-Herxheimer reaktioner | Anafylaktiske reaktioner, angioødem, bronchospasme, anafylaktisk shock. |
| Nervesystemet |  | Kramper (se pkt. 4.4) | Hovedpine, svimmelhed, encefalopati (f.eks. nedsat bevidstheds­niveau, abnorme bevægelser) (se pkt. 4.4) |
| Hjerte |  |  | Arytmi efter hurtig bolusinfusion gennem centralt venekateter |
| Mave-tarm-kanalen |  | Diaré | Kvalme, opkastning, mavesmerter, pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje |  | Øgede leverenzymer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT og/eller alkalisk fosfatase) og/eller bilirubin | Hepatitis\* (undertiden med gulsot) |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, pruritus, urticaria | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje |  | Nedsat nyrefunktion/øget kreatinin (særligt ved samtidigt ordinerede aminoglykosider) | Interstitiel nefritis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Ved i.m formuleringer: Smerter på injektionsstedet | Feber, inflammatoriske reaktioner på injektionsstedet, inklusive flebitis/tromboflebitis | Ved i.m. formuleringer (idet opløsningen indeholder lidocain): Systemiske reaktioner over for lidocain |

\* erfaringer efter markedsføring

Jarisch-Herxheimer reaktion

Ved behandling af borreliosis, kan der udvikles en Jarisch-Herxheimer reaktion under de første dages behandling.

Forekomsten af et eller flere af følgende symptomer er blevet rapporteret efter adskillige ugers behandling af borreliosis: Hududslæt, kløe, feber, leukopeni, øgede leverenzymer, vejrtrækningsbesvær, ubehag i led.

Lever og galdeveje

Der er set øgede leverenzymer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT og/eller alkalisk fosfatase) og/eller bilirubin. Disse laboratorieabnormiteter kan i sjældne tilfælde være mere end to gange højere end det øvre normalområde og klarlægge et mønster på leverskade, der sædvanligvis er kolestatisk og oftest asymptomatisk.

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**

Symptomerne på overdosering svarer stort set til bivirkningsprofilen.

Der er en risiko for reversibel encefalopati i tilfælde af administration af høje doser betalaktam-antibiotika, inklusive cefotaxim.

I tilfælde af overdosering skal cefotaxim seponeres, og der skal iværksættes understøttende behandling, der omfatter tiltag med henblik på accelereret elimination, samt symptomatisk behandling af bivirkninger (f.eks. krampeanfald).

Der findes ingen specifik antidot. Serumniveauerne af cefotaxim kan reduceres ved hæmodialyse og peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Tredje-generations cefalosporin, ATC-kode: J01DD01.

Virkningsmekanisme

Cefotaxims baktericide aktivitet opstår som følge af hæmning af syntesen af bakterievæggen (i vækstperioden), der skyldes en hæmning af penicillinbindende proteiner (BPB’er), såsom transpeptidaser.

Resistensmekanisme

Resistens over for cefotaxim kan skyldes følgende mekanismer:

* Inaktivering ved hjælp af beta-laktamaser. Cefotaxim kan hydrolyseres af visse beta-laktamaser, særligt af bredspektrede beta-laktamaser (ESBL’er), som kan findes i stammer af *Escherichia coli* eller *Klebsiella pneumoniae*, eller af kromosomalt kodede inducible eller konstitutive beta-laktamaser af AmpC-typen, som kan findes i *Enterobacter cloacae*. Derfor skal infektioner, der er forårsaget af patogener med inducible, kromosomalt kodede AmpC-beta-laktamaser ikke behandles med cefotaxim, selv ikke i tilfælde af påvist *in-vitro* følsomhed på grund af risikoen for udvælgelse af mutanter med konstitutive, derepresseret AmpC-beta-laktamase-expression.
* Nedsat affinitet af PBP’er for cefotaxim. Den opnåede resistens af pneumokokker og andre streptokokker er forårsaget af modifikationer af allerede eksisterende PBP’er som følge af en mutationsproces. I modsætning hertil, hvad angår methicillin-(oxacillin-)resistente *Staphylococcus*, er det skabelsen af yderligere PBP med nedsat affinitet for cefotaxim, der er ansvarlig for resistens.
* Utilstrækkelig penetration af cefotaxim gennem den ydre cellemembran på gram-negative bakterier, hvorved hæmningen af PBP’er er utilstrækkelig.
* Forekomsten af transportmekanismer (effluxpumper), der er i stand til aktivt at transportere cefotaxim ud af cellen. Der opstår fuldstændig krydsresistens med eftriaxon og delvis med andre penicilliner og cefalosporiner.

Grænseværdier

Der er defineret følgende mindst hæmmende koncentrationer for følsomme og resistente mikrorganismer:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) grænseværdier (2019-01-01):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patogen** | **Følsom** | **Resistent** |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| *Staphylococcus* spp.HE | Se note 1 | Se note 1 |
| *Streptococcus* (gruppe A, B, C, G) | Se note 2 | Se note 2 |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 0,5 mg/l  | > 2 mg/l |
| Viridans gruppe streptococci | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | ≤ 0,125 mg/l  | > 0,125 mg/l |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| *Neisseria meningitidis* 3 | ≤ 0,125 mg/l  | > 0,125 mg/l |
| *Pasteurella multocida* | ≤ 0,03 mg/l | > 0,03 mg/l |
| *Kingella kingae* | ≤ 0.125 mg/l | > 0.125 mg/l |
| PK/PD (Ikke artsrelaterede) grænseværdier | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

HE HE = høj eksponering/høj dosis kun ved *S. aureus* (høj dosis på mindst 3 x 2 g iv)

1 Følsomhed for stafylokokker over for cefalosporiner er udledt fra cefoxitin-følsomhed med undtagelse for cefixim, ceftazidim, ceftazidime-avibactam, ceftibuten og ceftolozan-tazobactam, som ikke har grænseværdier, og som ikke bør anvendes til stafylokokinfektioner.

2 Følsomhed for *streptococcus* grupper A, B, C og G over for cefalosporiner er udledt fra deres følsomhed over for benzylpenicillin.

3 Ikke-modtagelige isolater er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikations- og antimikrobielle følsomhedsprøveresultater på et hvilket som helst sådant isolat skal bekræftes, og isolatet sendes til et referencelaboratorium.

Følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens er ønskelige, især ved behandling af svære infektioner. Hvis der er tvivl om effektiviteten af cefotaxim på grund af lokal forekomst af resistens, skal der søges ekspertrådgivning vedrørende valg af behandling. Særligt i tilfælde af svære infektioner eller behandlingssvigt bør der udføres en mikrobiologisk diagnose inklusive verifikation af mikroorganismen og dennes følsomhed.

|  |
| --- |
| **Arter, der normalt er følsomme** |
| ***Gram-positive aerober****Staphylococcus aureus* (methicillin-følsomme)*Streptococcus agalactiae**Streptococcus pneumoniae* (inkl. penicillin-resistente stammer)*Streptococcus pyogenes* |
| ***Gram-negative aerober****Borrelia burgdorferi**Haemophilus influenzae**Moraxella catarrhalis**Neisseria gonorrhoeae**Neisseria meningitidis**Proteus mirabilis*% |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| ***Gram-positive aerober****Staphylococcus aureus**Staphylococcus epidermidis*+*Staphylococcus haemolyticus*+*Staphylococcus hominis*+ |
| ***Gram-negative aerober****Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Escherichia coli*%*Klebsiella oxytoca*%*Klebsiella pneumoniae*#%*Morganella morganii**Proteus vulgaris**Serratia marcescens* |
| ***Anaerober****Bacteroides fragilis* |
| **Naturligt resistente arter** |
| ***Gram-positive aerober****Enterococcus* spp.*Listeria monocytogenes**Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent) |
| ***Gram-negative aerober****Acinetobacter baumannii**Pseudomonas aeruginosa**Stenotrophomonas maltophilia* |
| ***Anaerober****Clostridium difficile* |
| ***Andre****Chlamydia* spp*.**Chlamydophila* spp*.**Legionella pneumophila**Mycoplasma* spp.*Treponema pallidum* |

+ I mindst én region er resistensprocenten > 50 %.

# På intensivafdelinger er resistensprocenten 10 %.

% Bredspektret betalaktamase (ESBL)-dannende stammer er altid resistente.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Cefotaxim "MIP" er til parenteral anvendelse. De gennemsnitlige maksimum­koncentrationer 5 minutter efter intravenøs administration er på ca. 81-102 mg/l efter en dosis på 1 g cefotaxim og ca. 167-214 mg/l 8 minutter efter en dosis på 2 g. Intramuskulær injektion medfører gennemsnitlige maksimumkoncentrationer på 20 mg/l inden for 30 minutter efter en dosis på 1 g.

Distribution

Cefotaxim trænger godt ind i forskellige fordelingsrum. Der kan hurtigt opnås terapeutiske lægemiddelniveauer, der overstiger de mindste hæmmende niveauer for almindelige patogener. Koncentrationerne i cerebrospinalvæsken er lave, når der ikke er inflammation i meninges, men cefotaxim passerer som regel blod-hjerne-barrieren i niveauer, der ligger over MIC for følsomme patogener, når der er inflammation i meninges (3-30 µg/ml). Der opnås cefotaximkoncentrationer (0,2-5,4 µg/ml), der er hæmmende for de fleste gramnegative bakterier, i pusholdigt ekspektorat, bronkiesekreter og pleuravæske efter doser på 1 eller 2 g. På lignende vis opnås der koncentrationer, som sandsynligvis er effektive mod de fleste følsomme organismer, i kvindelige reproduktionsorganer, mellemørevæske, prostatavæv, interstitialvæske, peritonealvæske og galdeblærevæg efter terapeutiske doser. Der opnås høje koncentrationer af cefotaxim og O-desecatyl-cefotaxim i galden. Cefotaxim passerer placenta og når høje koncentrationer i fostervand og –væv (op til 6 mg/kg). Der udskilles små mængder cefotaxim i modermælk.

Cefotaxims proteinbindingsgrad er ca. 25-40 %.

Cefotaxims tilsyneladende fordelingsvolumen er 21-37 l efter intravenøs infusion af 1 g over 30 minutter.

Biotransformation

Cefotaxim metaboliseres delvist hos mennesker. Ca. 15-25 % af en parenteral dosis metaboliseres til metabolitten O-desacetyl-cefotaxim, som også har antibiotiske egenskaber.

Elimination

Cefotaxim og O-desacetyl-cefotaxim udskilles hovedsageligt via nyrerne. Kun en lille mængde (2 %) udskilles via galden. I urin, der indhentes inden for 6 timer, genfindes 40-60 % af den administrerede dosis cefotaxim som uomdannet cefotaxim, og 20 % findes som O-desacetyl-cefotaxim. Efter administration af radioaktivt mærket cefotaxim genfindes mere end 80 % i urinen. 50 – 60 % af denne fraktion er uomdannet cefotaxim, og resten indeholder metabolitter.

Den totale clearance af cefotaxim er 240-390 ml/min, og den renale clearance er 130-150 ml/min.

Serumhalveringstiden af cefotaxim og O-desacetyl-cefotaxim er normalt omkring hhv. 50-80 og 90 minutter. Hos ældre er serumhalveringstiden af cefotaxim 120-150 min.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 3-10 ml/min) kan serumhalveringstiden af cefotaxim været øget til 2,5-3,6 timer.

Der er ingen akkumulation efter administration af 1.000 mg intravenøst eller 500 mg intramuskulært i 10 eller 14 dage.

Hos nyfødte er farmakokinetikken påvirket af gestation og kronologisk alder, idet halveringstiden er forlænget hos for tidligt fødte og nyfødte med lav fødselsvægt i samme alder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

 Cefotaxim passerer placenta. Efter intravenøs administration af 1 g cefotaxim under fødslen blev der målt niveauer på 14 µg/ml i navlestrengsblod i de første 90 minutter efter administration. Disse faldt til ca. 2,5 g/ml to timer efter administration. I fostervandet blev den maksimale koncentration på 6,9 µg/ml målt efter 3-4 timer. Denne værdi overstiger MIC’en for de fleste gramnegative bakterier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

 Cefotaxim bør ikke blandes med andre antibiotika i samme sprøjte eller opløsning til infusion. Dette gælder især for aminoglykosider. Hvis der skal administreres både cefotaxim og aminoglykosider, bør disse lægemidler administreres separat forskellige steder. Cefotaxim bør ikke opløses i opløsninger, der har en pH-værdi over 7,5, f.eks. natriumbikarbonat.

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af de, der er nævnt under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Opbevaringstid for den klargjorte opløsning

Den klargjorte opløsnings kemiske og fysiske stabilitet er blevet påvist for 3 timer ved 25 °C og for 6 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre fremgangsmåden til rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør den klargjorte opløsning anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og betingelser ved ibrugtagning forud for anvendelsen, brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved over 25 °C.

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

Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser for rekonstitueret lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 15 ml farveløst hætteglas (type I glas) med bromobutylprop og flip-off hætte.

 Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Forligelighed med intravenøse væsker

 Følgende opløsningsmidler er passende for klargøring af opløsningen: F.eks. vand til injektioner, 5 % glucoseopløsning, opløsning af fysiologisk natriumklorid (0,9 %) og lidocainopløsning 1,0 %.

 Som for alle parenterale lægemidler skal den rekonstituerede opløsning inspiceres visuelt for småpartikler og misfarvning forud for administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs til let gullig og praktisk taget fri for partikler.

Intravenøs infusion

1 g cefotaxim skal opløses i 40-50 ml kompatibel væske.

2 g cefotaxim skal opløses i 100 ml kompatibel væske.

Intravenøs injektion

Til intravenøs injektion skal 1 g cefotaxim opløses i 4 ml vand til injektioner, 2 g cefotaxim skal opløses i 10 ml vand til injektioner.

Intramuskulær injektion

Til intramuskulær injektion opløses 1 g cefotaxim i 4 ml vand til injektioner. For at forhindre smerte fra injektionen kan en opløsning af 1 % lidocainhydrochlorid alternativt anvendes (kun til voksne). Opløsninger i lidocain må ikke administreres intravenøst. Man skal følge produktinformationen for den valgte opløsning indeholdende lidocain.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning skal kasseres. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

D-66440 Blieskastel

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 1 g: 50358

 2 g: 50359

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. september 2024