

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефотаксим-MIP 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
Цефотаксим-MIP 2 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Cefotaxim-MIP 1 g powder for solution for injection/infusion  
Cefotaxim-MIP 2 g powder for solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20130718/19

Разрешение № 25572-5, 14-04-2014

Одобрение №

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефотаксим-MIP 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор:

1 флакон съдържа цефотаксим натрий, еквивалентен на 1 g цефотаксим.

Всеки флакон съдържа 2,1 mmol (или 48 mg) натрий за доза от 1000 mg.

Цефотаксим-MIP 2 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор:

1 флакон съдържа цефотаксим натрий, еквивалентен на 2 g цефотаксим.

Всеки флакон съдържа 4,2 mmol (или 96 mg) натрий за доза от 2000 mg.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял до бледожълт прах.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Цефотаксим е предназначен за лечение на следните тежки инфекции, когато е известно или много вероятно да бъдат причинени от бактерии, които са чувствителни към цефотаксим:

- Бактериална пневмония
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит
- Тежки инфекции на кожата и меките тъкани
- Генитални инфекции, включително гонорея
- Интраабдоминални инфекции (напр. перитонит)
- Бактериален менингит
- Ендокардит
- Борелиоза

Лечение на пациенти с бактериемия, протичаща заедно със, или вероятно свързана с някоя от инфекциите, изброени по-горе.

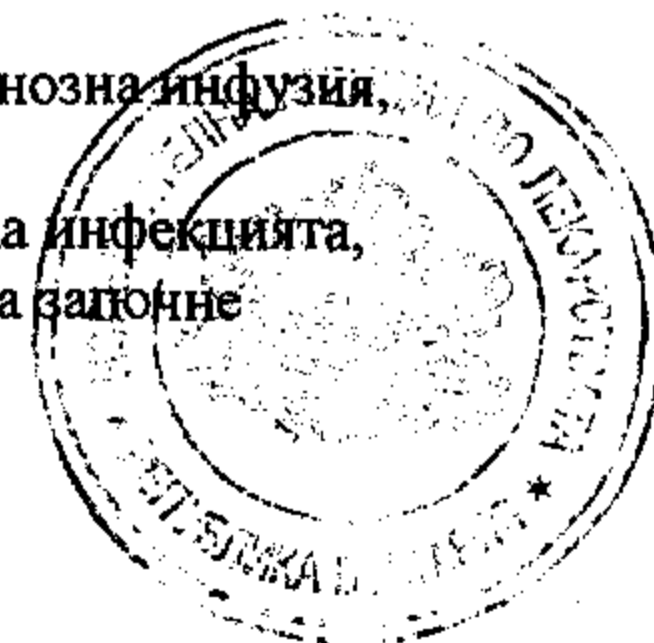
Периоперативна профилактика. За хирургични операции с повишен риск от инфекции с анаеробни патогени, например колоректална хирургия, се препоръчва комбинация с подходящо лекарство с действие срещу анаеробни бактерии.

Официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства трябва да бъдат взети под внимание.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Цефотаксим може да се прилага чрез интравенозна болус инжекция или интравенозна инфузия, или чрез интрамускулна инжекция след реконституция на разтвора.

Дозировката и начинът на приложение трябва да се определят според тежестта на инфекцията, чувствителността на причинителя и състоянието на пациента. Лечението може да започне преди да са известни резултатите от микробиологичните тестове.



### Възрастни и юноши над 12 години

За възрастни и юноши обикновено се прилагат от 2 до 6 g цефотаксим дневно. Дневната доза следва да бъде разделена на два единични приема на всеки 12 часа.

- Общи инфекции с наличието на (или съмнение за) чувствителни бактерии: 1 g на всеки 12 часа.
- Инфекции при наличието (или съмнение) на няколко чувствителни или умерено чувствителни бактерии: 1-2 g на всеки 12 часа.
- Тежки инфекции или инфекции, които не могат да бъдат локализирани: 2-3 g като еднократна доза на всеки 6 до 8 часа (максимална дневна доза: 12 g).

Комбинация от цефотаксим и други антибиотици се прилага при тежки инфекции.

### Новородени, кърмачета и деца до 12 години

В зависимост от тежестта на инфекцията: 50-100-150 mg/kg дневно, на всеки 12-6 часа. При животозастрашаващи ситуации, дневната доза може да бъде увеличена до 200 mg/kg дневно, като е необходимо специално внимание на бъбречната функция, особено през следродилния период от първите 0-7 дни, поради недоразвитата бъбречна функция.

### Недоносени бебета

Препоръчителната доза е 50 mg/kg/ден разделена на 2 до 4 приема (на всеки 12 до 6 часа). Това е максималната доза, която не трябва да се надвишава, тъй като бъбреците все още не са напълно съзрели.

### Пациенти в напреднала възраст

При условие, че функцията на бъбреците и черния дроб е нормална, не се налага корекция на дозата.

### Други специални препоръки

#### *Гонорея*

При гонорея се инжектира 0,5 - 1 g цефотаксим мускулно или венозно.

При усложнени инфекции следва да се вземат под внимание наличните официалните указания. Преди започване на лечението трябва да се изключи вероятността за наличие на сифилис.

#### *Бактериален менингит*

Възрастни: Дневна доза от 9-12 g цефотаксим, разделена на две равни дози на всеки 6-8 часа (3 g 3-4 пъти дневно).

Деца: 150-200 mg/kg/ден, разделена на две равни дози на всеки 6-8 часа.

Новородени: 0-7 дни: 50 mg/kg на всеки 12 часа, 7-28 дни: 50 mg/kg на всеки 8 часа.

#### *Периоперативна профилактика*

От 1 до 2 g като единична доза непосредствено преди началото на операцията. В случаите, когато времетраенето на операцията надвишава 90 минути, профилактично трябва да се приложи допълнителна доза антибиотик.

#### *Интраабдоминални инфекции*

Интраабдоминални инфекции трябва да бъдат лекувани с цефотаксим в комбинация с други антибиотици, активни срещу анаеробни бактерии.

### Дозировка при нарушена бъбречна функция

При възрастни пациенти с креатининов клирънс  $\leq 5$  ml/min, началната доза е равна на обичайно препоръчаната доза, но поддържащата доза трябва да се намали наполовина, без промяна в честотата на дозиране. Необходимата доза се определя след провеждане на кръвен тест.

### Дозировка при хемодиализа или перитонеална диализа



За ефикасното лечение на повечето инфекции при пациенти на хемодиализа и перитонеална диализа е достатъчно интравенозно инжектиране на 0,5-2 g в края на всяка диализна сесия, което се повтаря на всеки 24 часа.

#### **Продължителност на лечението**

Продължителността на лечението с цефотаксим зависи от клиничното състояние на пациента и варира в зависимост от бактериологичния напредък. Приложението на цефотаксим трябва да продължи, докато симптомите отшумят или са получени данни за елиминиране на бактериите. Лечението на инфекции, причинени от *Streptococcus pyogenes*, трябва да продължи не по-малко от 10 дни (парентералното лечение може да премине в адекватна перорална терапия преди края на 10 дневния период).

#### **Начин на приложение**

##### Интравенозна инфузия

За да се избегне всякакъв риск от инфекции, реконституцията на инфузионния разтвор трябва да се извършва при строго асептични условия. Не отлагайте инфузията след реконституция на разтвора.

За краткотрайна интравенозна инфузия: След реконституция, разтворът трябва да бъде приложен в рамките на 20 минути.

За дълготрайна интравенозна инфузия: След реконституция, разтворът трябва да се прилага в продължение на 50-60 минути.

##### Интравенозно инжектиране

При интермитентно интравенозно инжектиране разтворът трябва да се инжектира в продължение на 3 до 5 минути. По време на пост-маркетинговото наблюдение се съобщава за потенциално животозастрашаваща аритмия при много малък брой пациенти, които получават бързо интравенозно приложение на цефотаксим през централен венозен катетър.

##### Мускулна инжекция

Интрамускулният начин на приложение се ограничава до извънредни клинични случаи (напр. гонорея). Той не е насочен за тежки инфекции и трябва да се прецени съотношението риск-полза. Препоръчително е едностранно да се инжектират не повече от 4 ml. Ако дневната доза надвишава 2 g, или пък цефотаксим се инжектира по-често от два пъти на ден, се препоръчва интравенозно приложение. Интрамускулното инжектиране не се препоръчва в случаи на тежки инфекции.

Разтворът трябва да се прилага чрез дълбока интрамускулна инжекция. Разтвори с лидокаин не трябва да се прилагат интравенозно. Реконституция на цефотаксим с лидокаин не трябва да се прилага при деца до едногодишна възраст. Трябва да се вземе под внимание информацията за избрания лекарствения продукт, съдържащ лидокаин.

За указания относно реконституцията и разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6. Цефотаксим и аминогликозиди не трябва да се смесват в една и съща спринцовка или в разтвори за перфузия.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други цефалоспорини или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Предишна, внезапна и/или остра реакция на свръхчувствителност към пеницилин или други бета-лактамни антибиотици.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Както и при други антибиотици, приемът на цефотаксим, особено ако е удължен, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. В тези случаи от съществено значение е многократната оценка на състоянието на пациента. Ако възникне суперинфекция по време на лечението, трябва да бъдат взети необходимите мерки.



- Анафилактични реакции

Сериозни, включително фатални реакции на свръхчувствителност са докладвани при пациенти, приемащи цефотаксим (вж. точки 4.3 и 4.8).

Ако се прояви реакция на свръхчувствителност, лечението трябва бъде прекратено.

При известна кръстосана алергия между пеницилини и цефалоспорини прилагането на последните следва да се извършва с повишено внимание при пациенти, чувствителни към пеницилин (вж. точка 4.3 Противопоказания).

- Сериозни булозни реакции

Съществуват данни за случаи на тежки булозни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза при употребата на цефотаксим (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат незабавно със своя лекар преди да продължат лечението, ако се появят реакции на кожата и/или лигавицата.

- Заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (напр. псевдомембранозен колит)

Диарията, особено ако тя е тежка и/или персистираща, настъпила по време на лечението или през първите седмици след неговото прекратяване, може да бъде симптом на заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може да варира по тежест от леко до животозастрашаващо, като най-тежката му форма е псевдомембранозен колит.

Диагностицирането на това рядко, но потенциално фатално състояние може да се потвърди чрез ендоскопия и/или хистология.

Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти с диария по време на или след прилагането на цефотаксим.

Ако има съмнение за псевдомембранозен колит, употребата на цефотаксим трябва незабавно да се преустанови и веднага да започне адекватно специфично антибиотично лечение.

Заболяването, свързано с *Clostridium difficile*, може да бъде благоприятствано от фекална стаза.

Не трябва да се дават лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

- Хематологични реакции

Левкопения, неутропения и по-рядко агранулоцитоза може да се развият по време на лечение с цефотаксим, особено ако се прилага за дълги периоди. При курс на лечение с продължителност повече от 7-10 дни трябва да се следи броят на левкоцитите в кръвта, като лечението се прекратява в случай на неутропения.

Съобщава се за случаи на еозинофилия и тромбоцитопения, бързо обратими след спиране на лечението. Има данни и за случаи на хемолитична анемия. (Вж. точка 4.8)

- Пациенти с бъбречна недостатъчност

Дозировката трябва да бъде модифицирана според изчисления креатининов клирънс.

Трябва да се внимава, когато цефотаксим се прилага заедно с аминокликозиди или други нефротоксични лекарства (вж. точка 4.5). При тези пациенти, при възрастни хора, както и при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане, трябва да се наблюдава бъбречната функция.

- Невротоксичност

Високи дози бета-лактамни антибиотици, включително цефотаксим, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, може да доведат до енцефалопатия (напр. увреждане на съзнанието, необичайни движения и конвулсии) (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат незабавно със своя лекар преди да продължат лечението, ако възникнат такива реакции.

- Използването на цефотаксим за лечение на ендокардит трябва да бъде ограничено при пациенти с известна алергия към пеницилин (не от тип 1). Цефотаксим трябва да се прилага в комбинация с други подходящи антибактериални средства, като се има предвид тесния му антибактериален спектър.

- Предпазни мерки при прилагане

По време на пост-маркетинговото наблюдение се съобщава за потенциално животозастрашаваща аритмия при много малък брой пациенти, които получават бързо интравенозно приложение на цефотаксим през централен венозен катетър. Трябва да се опазва препоръчителното време за инжекция или инфузия (вж. точка 4.2).

- Влияние върху резултати от лабораторни изследвания



Както и при други цефалоспорини, тестът на Coombs дава положителен резултат при някои пациенти, лекувани с цефотаксим. Това явление може да повлияе на кръстосаната проба на кръвта (крос-мач тест).

Тестване за глюкоза в урината с неспецифични редуктори може да доведе до фалшиво положителни резултати. Това явление не се наблюдава при използване на специфичен метод на глюкозо-оксидаза.

Този лекарствен продукт съдържа 2,1 mmol (или 48 mg) натрий на доза 1000 mg и 4,2 mmol (или 96 mg) натрий на доза 2000 mg. Да се вземе под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

- *Пробенецид*: Пробенецид повлиява бъбречния тубулен трансфер на цефалоспорините, като по този начин забавя тяхната екскреция и повишава плазмените им концентрации.
- *Перорални контрацептиви*: Ефикасността на оралните контрацептиви може да бъде намалена при едновременната им употреба с цефотаксим. Ето защо по време на лечение с Цефотаксим МПР трябва да се прилагат допълнителни контрацептивни методи.
- *Аминогликозиди, диуретици*: Както и при други цефалоспорини, цефотаксим може да засили нефротоксичните ефекти на нефротоксични лекарства като аминогликозиди или силни диуретици (напр. фуросемид). Трябва да се следи бъбречната функция (вж. точка 4.4).
- *Бактериостатични антибиотици*: Цефотаксим МПР не трябва да се комбинира с бактериостатични антибиотици (напр. тетрациклини, еритромицин и хлорамфеникол), тъй като е възможно това да доведе до антагонистичен ефект.
- *Други форми на взаимодействие*: Както и при други цефалоспорини, при някои пациенти, лекувани с цефотаксим, се наблюдава позитивен тест на Coombs. Това явление може да повлияе на кръстосаната проба на кръвта (крос-мач тест). Фалшиво положителна реакция към глюкоза може да настъпи с редуциращи агенти (напр. разтвор на Фелинг), но не и чрез специфичен тест на базата на ензими (методи на глюкоза оксидаза).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Безопасността на цефотаксим по време на бременност не е доказана.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. Все пак, не съществуват адекватни и контролирани проучвания при бременни жени.

Цефотаксим преминава плацентарната бариера. Поради това, цефотаксим не трябва да се използва по време на бременност, освен ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск.

##### Кърмене

Цефотаксим преминава в кърмата.

Не са изключени ефекти върху физиологичната чревна флора на кърмачето, водещи до диария, колонизация с дрождоподобни гъбички и сенсibiliзация на кърмачето.

Поради това трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето или да се спре лечението, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни, че цефотаксим директно повлиява способността за шофиране и работата с машини.

Високите дози цефотаксим, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, може да причинят енцефалопатия (напр. увреждане на съзнанието, необичайни движения и конвулсии) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако се появят такива симптоми.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**





Честота	Много чести (≥1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)*
Инфекции и инфестации			Суперинфекция (виж точка 4.4)
Нарушения на кръвта и лимфната система		левкопения, еозинофилия, тромбоцитопения	Неутропения, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), хемолитична анемия
Нарушения на имунната система		Реакции на Jarisch-Herxheimer	Анафилактични реакции ангиоедем, бронхоспазъм, анафилактичен шок.
Нарушения на нервната система		Конвулсии (виж точка 4.4)	Главоболие, замаяност, енцефалопатия (напр. увреждане на съзнанието, необичайни движения,) (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения			Аритмия след бърза болусна инфузия през централен венозен катетър
Стомашно-чревни нарушения		Диария	Гадене, повръщане, коремни болки, псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)
Хепато-билиарни нарушения		Повишение на чернодробните ензими (ALAT, ASAT, LDH, гама-GT и/или алкална фосфатаза) и/или билирубин	Хепатит * (понякога с жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Намаляване на бъбречната функция / увеличение на креатинина (особено при едновременно предписани с аминокликозиди)	Интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	При интрамускулната форма: болка на мястото на инжектиране	Треска, възпалителни реакции на мястото на инжектиране, включително флебит /тромбофлебит	При интрамускулните форми (тъй като разтворителя съдържа лидокаин): Системни реакции към лидокаин

\* Постмаркетингов опит

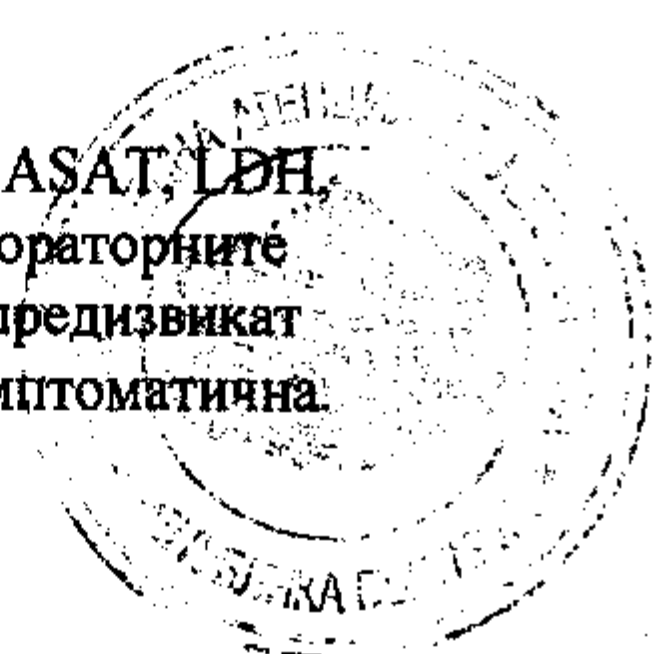
#### Реакция на Jarisch-Herxheimer

По време на първите дни от лечението на борелиоза може да настъпи реакция на Jarisch-Herxheimer.

Има данни за наличието на един или повече от следните симптоми, възникнали няколко седмици след лечение на борелиоза: кожен обрив, сърбеж, треска, левкопения, повишаване стойностите на чернодробните ензими, затруднено дишане, ставен дискомфорт.

#### Хепато-билиарни нарушения

Има наблюдения за повишаване стойностите на чернодробните ензими (ALAT, ASAT, LDH, гама-GT и/или алкална фосфатаза) и/или на билирубина. Тези отклонения в лабораторните показатели рядко може да надвишат два пъти горната граница на нормата и да предизвикат форма на увреждане на черния дроб, обикновено холестатична и най-често асимптоматична.



#### Докладване за предполагаеми нежелани реакции

След предписването на лекарствения продукт е важно да се съобщи за предполагаемите странични ефекти. Това позволява по-нататъшен мониторинг на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. Медицинските специалисти трябва да съобщават за всеки предполагаем страничен ефект чрез националната система за докладване.

#### 4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране може до голяма степен да съответстват на профила на нежеланите лекарствени реакции.

При прилагането на високи дози бета-лактамни антибиотици, включително цефотаксим, съществува риск от развитие на енцефалопатия, обратима след края на лечението.

В случай на предозиране, приемът на цефотаксим трябва да бъде прекратен и да бъде проведена поддържаща терапия, която да включва мерки за ускоряване на отделянето му, както и симптоматично лечение на нежелани реакции (напр. гърчове).

Не съществува конкретен антидот. Серумните нива на цефотаксим могат да бъдат намалени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Трето поколение цефалоспорин, АТС код: J01DD01

#### Механизъм на действие

Антибактериалното действие на цефотаксим е в резултат на инхибирането синтеза на бактериалната клетъчна мембрана (по време на растежа), предизвикано от инхибиране на пеницилин-свързващи протеини (ПСП), като транспептидазите.

#### Механизъм на резистентност

Резистентността към цефотаксим може да се дължи на следните механизми:

- Инактивиране от бета-лактамази. Цефотаксим може да се хидролизира от някои бета-лактамази, особено от широк спектър на бета-лактамази (ESBLs), открити в щамове на *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, или чрез хромозомно кодирани индуктивни или конститутивни бета-лактамази от AmpC тип, които могат да бъдат открити в *Enterobacter cloacae*. Следователно инфекции, причинени от патогени с индуцируеми, хромозомно кодирани AmpC-бета-лактамази, не трябва да се третират с цефотаксим дори и в случай на доказана *in vitro* чувствителност, поради риска от избора на мутанти с конститутивно, дерепресивно AmpC-бета-лактамази-изразяване.
- Намален афинитет на ПСП към цефотаксим. Придобитата резистентност на пневмококи и други стрептококи е причинена от модификации на вече съществуващи ПСП вследствие процес на мутация. За разлика от това създаването на допълнителна ПСП с намален афинитет към цефотаксим е причина за резистентността по отношение на метицилин (оксацилин-) резистентни *Staphylococcus*,
- Неадекватно проникване на цефотаксим през външната клетъчна мембрана на грам-отрицателни бактерии, поради което инхибирането на ПСП е недостатъчно.
- Наличието на транспортен механизъм (ефлукс помпи) е в състояние активно да транспортира цефотаксим извън клетката. Пълна кръстосана резистентност на цефотаксим е установена с цефтриаксон и частично с други пеницилини и цефалоспорини.

#### Гранични стойности

Следните минимални инхибиторни концентрации (MIC) са определени за чувствителни и резистентни микроби:

Определени от EUCAST (Европейски комитет за изпитване на антимикробната чувствителност) гранични стойности (02.11.2013):





Патоген	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--*	--*
<i>Streptococcus</i> (групи А, В, С, G)	--**	--**
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l #	> 2 mg/l
Група зеленееци (Viridans) стрептококи	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l #	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l #	> 0,12 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
РК/PD (не-видово свързани) гранични стойности***	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

\* Чувствителността на стафилококите към цефалоспорини се извежда от чувствителността към цефокситин с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, които нямат гранични стойности и не трябва да се използват при стафилококови инфекции.

\*\* Бета-лактамата чувствителност на бета-хемолитичните стрептококи групи А, В, С и G се извежда от чувствителността към пеницилин.

\*\*\* Граничните стойности се прилагат за дневна интравенозна доза от 1g x 3 и висока доза от най-малко 2g x 3.

# Изолати с MIC стойности над граничните стойности за чувствителност са много редки или все още не са докладвани. Идентифицирането и антиминокробните тестове за чувствителност на такъв изолат трябва да се повторят и, ако резултатът се потвърди, изолатът се изпраща на референтната лаборатория. Докато няма доказателства относно клиничния отговор за изолати с потвърдени MIC стойности над текущите гранични стойности, те трябва да бъдат докладвани резистентни.

#### Чувствителност

Широкото разпространение на придобитата резистентност за определени видове може да варира географски и във времето, и е желателно да има местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Ако ефикасността на цефотаксим е под въпрос поради локално преобладаваща резистентност, трябва да се търси експертно мнение по отношение на избора на лечение. По-специално в случай на тежки инфекции или неуспешно лечение, трябва да се прибегне до микробиологична диагностика, включително доказване на микроорганизма и неговата чувствителност.

Обичайно чувствителни видове
<b>Грам-положителни аероби</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. penicillin-resistant strains)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Грам-отрицателни аероби</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>o</sup>
<b>Видове, за които придобитата резистентност може да е проблем</b>
<b>Грам-положителни аероби</b>





<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Грам-отрицателни аероби</b> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup> <i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>#%</sup> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
<b>Анаероби</b> <i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Видове с вродена резистентност</b>
<b>Грам-положителни аероби</b> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
<b>Грам-отрицателни аероби</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Анаероби</b> <i>Clostridium difficile</i>
<b>Други</b> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Treponema pallidum</i>

+ В поне един регион честотата на резистентност е > 50%.

# В интензивните отделения резистентността е 10%.

% Щамовете, произвеждащи бета-лактамаза с разширен спектър (ESBL), са винаги резистентни.

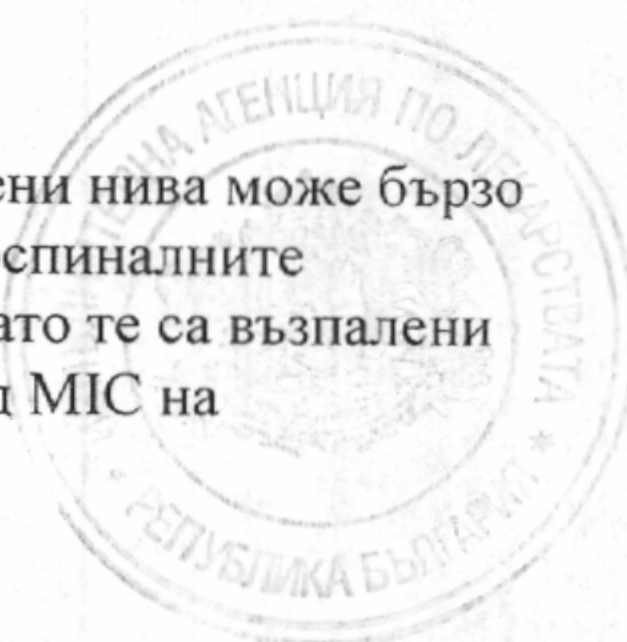
## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Цефотаксим-МIP е предназначен за парентерално приложение. Средните пикови концентрации 5 минути след интравенозно приложение са около 81-102 mg/l за 1 g доза от цефотаксим, и около 167-214 mg/l 8 минути след доза от 2 g. Мускулната инжекция произвежда средна максимална плазмена концентрация от 20 mg/l 30 минути след доза от 1 g.

### Разпределение

Цефотаксим прониква добре в различните части. Терапевтичните лекарствени нива може бързо да надвишат минималните инхибиторни нива на общите патогени. Цереброспиналните флуидни концентрации са ниски, когато менингите не са възпалени, но когато те са възпалени цефотаксим обикновено преминава кръвно-мозъчната бариера при нива над MIC на



чувствителни патогени (3-30 µg/ml). Концентрациите (0,2-5,4 µg/ml), инхибиторни за повечето грам отрицателни бактерии, се достигат в гнойните хрочки, бронхиалния секрет и плевралната течност след дози от 1 или 2 g. Концентрации, които могат да бъдат ефективни срещу повечето чувствителни микроорганизми, се достигат по подобен начин в женските репродуктивни органи, в ефузиите при възпаление на средното ухо, в простатната тъкан, в интерстициалната течност, в перитонеалната течност и стената на жлъчния мехур след прием на терапевтичните дози. Високи концентрации на цефотаксим и О-дезацетил-цефотаксим се достигат в жлъчката. Цефотаксим преминава през плацентата и достига високи концентрации в околоплодната течност и тъканите (до 6 mg/kg). Малки количества цефотаксим проникват в кърмата. Свързването на цефотаксим с протеините е приблизително 25-40%. Видимият обем на разпределение на цефотаксим е 21-37 l след прилагане на 1 g интравенозна инфузия за 30 минути.

#### Биотрансформация

Цефотаксим се метаболизира частично при хората. Приблизително 15-25% от парентералната доза се метаболизира до О-дезацетил-цефотаксим метаболит, който също има антибиотични свойства.

#### Елиминиране

Главният път на екскреция на цефотаксим и О-дезацетил-цефотаксим е през бъбреците. Само малко количество (2%) цефотаксим се отделя в жлъчния секрет. В урината, събрана в рамките на 6 часа, 40 до 60% от приложената доза цефотаксим се отделя под формата на непроменен цефотаксим, а 20% се откриват като О-дезацетил-цефотаксим. След приложение на радиоактивно белязан цефотаксим, в урината може да се открие повече от 80% от него; 50-60% от тази фракция е непроменен цефотаксим, а останалата съдържа метаболити.

Общият клирънс на цефотаксим е 240-390 ml/min, а бъбречният клирънс е 130-150 ml/min. Серумните периоди на полуживот на цефотаксим и О-дезацетил-цефотаксим са съответно 50-80 и 90 минути. При възрастните серумния полуживот на цефотаксим е 120-150 минути. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 3-10 ml/min) серумните периоди на полуживот на цефотаксим може да се увеличат от 2,5 до 3,6 часа. Не се наблюдава акумулиране след 1000 mg интравенозно или 500 mg интрамускулно приложение в продължение на 10 или 14 дни.

При новородени фармакокинетиката се влияе от гестационната и хронологичната възраст, периодът на полуизвеждане се удължава при недоносени и новородени с ниско тегло на същата възраст.

#### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Цефотаксим преминава през плацентата. След интравенозно приложение на 1 g цефотаксим по време на раждане, в серума на пъпната връв бяха измерени стойности от 14 µg/ml в първите 90 минути след прилагането, които спадат до приблизително 2,5 µg/ml до края на втория час след прилагането. В околоплодната течност най-високата концентрация от 6,9 µg/ml се измерва след 3-4 часа. Тази стойност надвишава MIC за повечето грам-отрицателни бактерии.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1 Списък на помощните вещества**

Няма.

#### **6.2 Несъвместимости**

Цефотаксим не трябва да се смесва с други антибиотици в една и съща спринцовка или инфузионен разтвор. Това се отнася по-специално за аминогликозидите. Ако трябва да бъдат приложени и двата лекарствени продукта – цефотаксим и аминогликозиди, те трябва да се





прилагат поотделно на различни места. Цефотаксим не трябва да се разтваря в разтвори с рН-стойност по-голяма от 7,5, напр. разтвор на натриев бикарбонат.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

#### **Срок на годност на приготвения разтвор**

Доказаната химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор е в рамките на 3 часа при температура до 25°C, и в рамките на 6 часа при температура от 2 до 8°C. От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

15 ml безцветни стъклени флакони (тип I) с бромобутилова гумена запушалка и отчупваща се капачка.

Видове опаковки: Опаковки с 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### **Съвместимост с интравенозни течности**

Следните разтворители са подходящи за приготвяне на разтвора: вода за инжекции, 5% разтвор на глюкоза, физиологичен разтвор на натриев хлорид (0,9%) и 1% разтвор на лидокаин.

Както при всички парентерални лекарствени продукти, проверете готовия разтвор за видими частици и промяна в цвета преди прилагане. Разтворът трябва да се използва само ако е бистър, безцветен до бледожълт и практически без видими частици.

#### **Интравенозна инфузия**

1 g Цефотаксим се разтваря в 40-50 ml съвместима течност.

2 g Цефотаксим се разтваря в 100 ml съвместима течност.

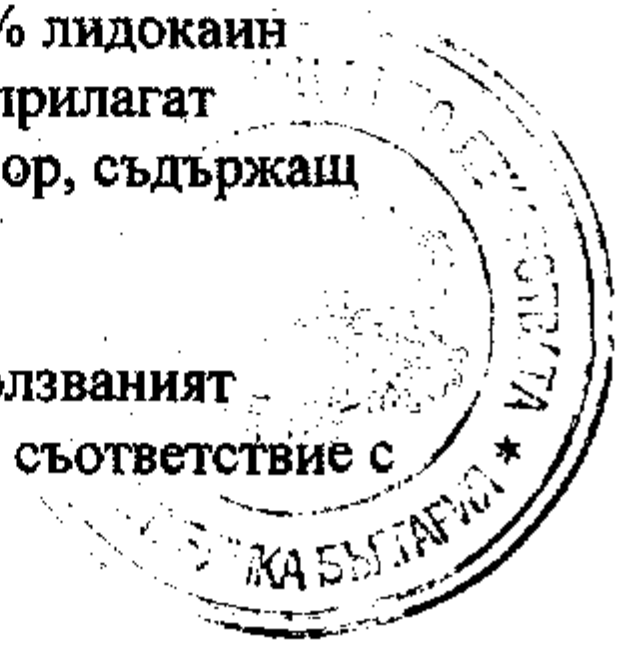
#### **Интравенозно инжектиране**

За интравенозно инжектиране, 1 g цефотаксим се разтварят в 4 ml вода за инжекции, 2 g цефотаксим се разтварят в 10 ml вода за инжекции.

#### **Мускулна инжекция**

За интрамускулно приложение 1 g цефотаксим се разтварят в 4 ml вода за инжекции. За да се предотврати болката от инжектирането, като алтернатива може да се използва 1% лидокаин хидрохлорид разтвор (само за възрастни). Разтвори на лидокаин не трябва да се прилагат интравенозно. Трябва да се вземе под внимание информацията за избрания разтвор, съдържащ лидокаин.

Само за еднократна употреба. Останалият разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Германия  
Телефон 0049 (0) 6842 9609 0  
Факс 0049 (0) 6842 9609 355

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1 g: Регистрационен № 20130418  
2 g: Регистрационен № 20130419

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешение: 25/11/2013

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10/2013

