

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefotaxim MIP 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Cefotaxim MIP 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefotaxim MIP 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:  
1 hetteglass inneholder cefotaksimnatrium tilsvarende 1 g cefotaksim.  
Hvert hetteglass inneholder 2,1 mmol (eller 48 mg) natrium per 1000 mg dose.

Cefotaxim MIP 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:  
1 hetteglass inneholder cefotaksimnatrium tilsvarende 2 g cefotaksim.  
Hvert hetteglass inneholder 4,2 mmol (eller 96 mg) natrium per 2000 mg dose.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Hvitt til svakt gult pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Cefotaksim er indisert ved behandling av de følgende alvorlige infeksjoner når de er vist å være, eller meget sannsynlig er, forårsaket av bakterier som er følsomme for cefotaksim (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Bakteriell pneumoni
- Kompliserte urinveisinfeksjoner inkludert pyelonefritt
- Alvorlig hud- og bløtvevsinfeksjoner
- Genitale infeksjoner, inkludert gonoré
- Intraabdominale infeksjoner (f.eks. peritonitt)
- Bakteriell meningitt
- Endokarditt
- Borreliose

Behandling av pasienter med bakteriemi som oppstår i forbindelse med, eller mistenkes å være assosiert med, enhver av infeksjonene nevnt ovenfor.

Perioperativ profylakse. For kirurgiske operasjoner med økt risiko for infeksjoner med anaerobe patogener, f.eks. kolorektal inngrep, anbefales en kombinasjon med et passende medikament med aktivitet mot anaerobe bakterier

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cefotaksim kan administreres ved intravenøs bolusinjeksjon eller intravenøs infusjon eller ved intramuskulær injeksjon etter rekonstituering av oppløsningen.

Dosering og administrasjonsmåte bør bestemmes ut fra alvorlighetsgraden av infeksjonen, følsomheten til den forårsakende organismen og pasientens tilstand. Behandling kan startes før resultatet fra mikrobiologiske undersøkelser er kjent.

### Voksne og ungdom over 12 år

Voksne og ungdom mottar normalt 2 til 6 g cefotaksim daglig. Den daglige dosen bør deles i to enkeltdoser hver 12. time.

- Vanlige infeksjoner ved tilstedeværelse av (eller ved mistanke om) følsomme bakterier: 1 g hver 12. time.
- Infeksjoner ved tilstedeværelse av (eller mistanke om) flere følsomme eller moderat følsomme bakterier: 1-2 g hver 12. time.
- Alvorlige infeksjoner eller for infeksjoner som ikke kan lokaliseres: 2-3 g som en enkeltdose hver 6. til 8. time (dvs. en maksimal daglig dose på 12 g).

En kombinasjon av cefotaksim og andre antibiotika er indisert ved alvorlige infeksjoner.

### Nyfødte til termin (0-28 dager), spedbarn og barn opp til 12 år

Avhengig av alvorlighetsgraden av infeksjonen: 50-100-150 mg/kg/dag, hver 12.-6. time.

Ved livstruende situasjoner kan den daglige dosen økes til 200 mg/kg/dag med nøye tilsyn av nyrefunksjonen, spesielt i nyfødtperioden 0-7 dager da nyrefunksjonen ikke er fullt utviklet.

### Premature spedbarn

Den anbefalte doseringen er 50 mg/kg/dag, fordelt på 2-4 doser (hver 12. til 6. time). Denne maksimale dosen bør ikke overskrides da nyrene ennå ikke er fullt utviklet.

### Eldre

Forutsatt at nyre- og leverfunksjonen er normal, er ingen dosejustering nødvendig.

### **Andre spesielle anbefalinger**

#### *Gonoré*

For gonorré, en enkel injeksjon (intramuskulær eller intravenøs) på 0,5-1 g cefotaksim. For kompliserte infeksjoner bør det tas hensyn til tilgjengelige offisielle retningslinjer. Syfilis bør utelukkes før oppstart av behandlingen.

#### *Bakteriell meningitt*

Voksne: Daglig dose på 9-12 g cefotaksim, fordelt på like doser hver 6. til 8. time (3 g 3-4 ganger daglig).

Barn: 150-200 mg/kg/dag, fordelt på like doser hver 6. til 8. time.

Nyfødte: 0-7 dager: 50 mg/kg hver 12. time, 7-28 dager: 50 mg/kg hver 8. time.

#### *Perioperativ profylakse*

1-2 g som enkeltdose så nær start av kirurgi som mulig. I de tilfeller hvor operasjonen overskrider 90 minutter bør en ytterligere dose av profylaktisk antibiotika gis.

#### *Intraabdominale infeksjoner*

Intraabdominale infeksjoner skal behandles med cefotaksim i kombinasjon med andre antibiotika som virker mot anaerobe bakterier.

### Dosering ved nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne pasienter med kreatininclearance på  $\leq 5$  ml/min skal den første dosen være lik den anbefalte vanlige dosen, men vedlikeholdsdoser bør halveres uten endring i hyppigheten av dosering. Blodprøver kan utføres for å bestemme den nødvendige dosen.

### Dosering ved dialyse eller peritoneal dialyse

For pasienter på hemodialyse og peritoneal dialyse er en intravenøs injeksjon på 0,5-2 g gitt på slutten av hver dialyse og gjentatt hver 24. time, tilstrekkelig for å behandle de fleste infeksjoner effektivt.

### **Behandlingens varighet**

Varigheten av behandlingen med cefotaksim avhenger av den kliniske tilstanden til pasienten og varierer i henhold til den bakteriologiske utviklingen. Administrasjon av cefotaksim bør fortsette inntil

symptomene har avtatt eller bevis for bakteriell utrydding er innhentet. Behandling over minst 10 dager er nødvendig for infeksjoner forårsaket av bakterien *Streptococcus pyogenes* (parenteral behandling kan byttes til en tilstrekkelig oral behandling før utløpet av 10-dagersperioden).

### **Administrasjonsmåte**

#### Intravenøs infusjon

For å unngå risiko for infeksjon bør rekonstitueringen av infusjonsoppløsningen gjøres under nær aseptiske forhold. Infusjonen skal ikke utsettes etter rekonstituering av oppløsningen.

For kortvarig intravenøs infusjon: Etter rekonstituering bør oppløsningen administreres over 20 minutter.

For langvarig intravenøs infusjon: Etter rekonstituering bør oppløsningen administreres over 50-60 minutter.

#### Intravenøs injeksjon

For intermitterende i.v. injeksjoner må løsningen injiseres over en 3 til 5 minutters periode. Under overvåkning etter markedsføring har potensielt livstruende arytmi blitt rapportert hos noen svært få pasienter som fikk rask intravenøs administrasjon av cefotaksim gjennom et sentralt venekateter.

#### Intramuskulær injeksjon

Den intramuskulære administrasjonsmåten er begrenset til ekstraordinære kliniske situasjoner (f.eks. gonoré). Den er ikke indisert ved alvorlige infeksjoner og skal gjennomgå en nytte-risikovurdering. Det anbefales at ikke mer enn 4 ml injiseres unilateralt. Hvis den daglige dosen overskrider 2 g cefotaksim, eller hvis cefotaksim injiseres oftere enn to ganger per dag, anbefales intravenøs administrasjon. Intramuskulær injeksjon er ikke anbefalt for alvorlige infeksjoner.

Oppløsningen skal administreres via dyp intramuskulær injeksjon. Oppløsninger i lidokain må ikke administreres intravenøst. Cefotaksim rekonstituert med lidokain bør ikke administreres til barn i første leveår. Produktinformasjonen til det valgte lidokain-inneholdende legemidlet må tas hensyn til.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6. Cefotaksim og aminoglykosider skal ikke blandes i samme sprøyte eller perfusjonsvæske.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor andre cefalosporiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere, umiddelbar og/eller alvorlig overfølsomhetsreaksjon mot penicillin eller annet betalaktamantibiotikum.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Som med andre antibiotika kan bruken av cefotaksim, spesielt ved forlenget bruk, resultere i overvekst av ikke-følsomme organismer. Gjentatt vurdering av pasientens tilstand er viktig. Hvis superinfeksjon oppstår under behandling må nødvendige tiltak iverksettes.

- Anafylaktiske reaksjoner

Alvorlige, inkludert fatale, hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert hos pasienter som får cefotaksim (se pkt. 4.3 og 4.8).

Dersom en hypersensitivitetsreaksjon oppstår må behandlingen stanses.

Siden kryssallergi eksisterer mellom penicillin og cefalosporiner bør bruk av sistnevnte utføres med forsiktighet hos penicillinsensitive personer (for kontraindikasjoner, se pkt. 4.3).

- Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert etter markedsføring i forbindelse med cefotaksimbehandling.

Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer på hudreaksjoner.

Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, skal cefotaksim seponeres umiddelbart. Dersom pasienten har utviklet AGEP, SJS, TEN eller DRESS ved bruk av cefotaksim, skal behandling med cefotaksim ikke startes på nytt og bør seponeres permanent.

Hos barn kan presentasjonen av utslett forveksles med den underliggende infeksjonen eller en alternativ smittsom sykdom, og leger bør vurdere muligheten for en reaksjon på cefotaksim hos barn som utvikler symptomer på utslett og feber under behandling med cefotaksim.

- *Clostridium difficile*-assosiert sykdom (f.eks. pseudomembranøs kolitt)

Diaré, spesielt kraftig og/eller vedvarende, som oppstår under behandlingen eller i de første ukene etter behandlingen, kan være symptomatisk for *Clostridium difficile*-assosiert sykdom (CDAD).

CDAD kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende, den mest alvorlige formen er pseudomembranøs kolitt.

Diagnostisering av denne sjeldne, men potensielt fatale tilstanden kan bekreftes ved endoskopi og/eller histologi.

Det er viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller etter administrasjon av cefotaksim.

Hvis diagnosen pseudomembranøs kolitt mistenkes, bør cefotaksim stoppes umiddelbart og egnet antibiotikabehandling bør startes uten forsinkelse.

*Clostridium difficile*-assosiert sykdom kan fremmes av fekal stasis.

Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

- Hematologiske reaksjoner

Leukopeni, nøytropeni og mer sjeldent, agranulocytose, kan utvikles ved behandling med cefotaksim, spesielt hvis gitt over lange perioder. For behandlingsperioder som varer lenger enn 7-10 dager bør antall hvite blodceller overvåkes og behandlingen stanset hvis nøytropeni oppstår.

Noen tilfeller av eosinofili og trombocytopeni, som raskt er reversible ved stans av behandlingen, er rapportert. Tilfeller av hemolytisk anemi er også rapportert (se pkt. 4.8).

- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Doseringen bør endres i henhold til beregnet kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises hvis cefotaksim gis sammen med aminoglykosider, probenecid eller andre nefrotoksiske legemidler (se pkt. 4.5). Nyrefunksjonen må overvåkes hos disse pasientene, eldre og de med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon.

- Neurotoksisitet

Høye doser av betalaktamantibiotika, inkludert cefotaksim, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan føre til encefalopati (f.eks. nedsatt bevissthet, unormale bevegelser og kramper) (se pkt. 4.8).

Pasienter bør rådes til å kontakte lege umiddelbart før fortsatt behandling dersom slike reaksjoner oppstår.

- Bruk av cefotaksim for behandling av endokarditt bør begrenses til pasienter med kjent penicillinallergi (ikke type 1). Cefotaksim bør brukes i kombinasjon med andre egnede antibakterielle midler, tatt i betraktning dets begrensede antibakterielle spektrum.

- Forholdsregler for administrasjon

Ved overvåkning etter markedsføring har potensielt livstruende arytmi vært rapportert hos noen svært få pasienter som fikk rask intravenøs administrasjon av cefotaksim gjennom et sentralt venekateter. Den anbefalte tiden for injeksjon eller infusjon bør følges (se pkt. 4.2).

- Effekter på laboratorietester

Som med andre cefalosporiner, har en positiv Coombs' test blitt funnet hos noen pasienter behandlet med cefotaksim. Dette fenomenet kan forstyrre kryssmatching av blod.

Uringlukosetesting med uspesifikke reduksjonsmidler kan gi falske positive resultater. Dette fenomenet er ikke sett når en glukose-oksidas-spesifikk metode er brukt.

Dette legemidlet inneholder henholdsvis 2,1 mmol (eller 48 mg) natrium per 1000 mg dose og 4,2 mmol (eller 96 mg) natrium per 2000 mg dose. Dette tilsvarer 2,4 % og 4,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

- **Urikosurikum:** Probenecid forstyrrer den renale tubulære sekresjonen av cefotaksim, og doubler dermed eksponering av cefotaksim og reduserer renal clearance til omtrent halvparten ved terapeutiske doser. På grunn av den store terapeutiske indeksen av cefotaksim er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering kan være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.2).
- **Aminoglykosider, diuretika:** Som med andre cefalosporiner kan cefotaksim forsterke den nefrotoksiske effekten av nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid). Nyrefunksjonen må overvåkes (se pkt. 4.4).
- **Bakteriostatisk antibiotika:** Cefotaksim MIP bør ikke kombineres med bakteriostatisk antibiotika (f.eks. tetrasykliner, erytromycin og kloramfenikol) da en antagonistisk effekt er mulig.
- **Andre former for interaksjon:** Som med andre cefalosporiner har en positiv Coombs' test vært observert hos noen pasienter behandlet med cefotaksim. Dette fenomenet kan forstyrre kryssmatching av blod. En falsk-positiv reaksjon overfor glukose kan forekomme med reduserende stoffer (f.eks. Fehling-løsning), men ikke med bruk av spesifikke enzym-baserte tester (glukose-oksidasemetoder).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Sikkerheten ved bruk av cefotaksim er ikke klarlagt ved graviditet hos mennesker.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Det er imidlertid ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier på gravide kvinner.

Cefotaksim krysser placentabarrieren. Cefotaksim bør derfor ikke brukes ved graviditet med mindre forventet nytte oppveier potensielle risikoer.

##### Amming

Cefotaksim utskilles i morsmelk hos mennesker.

Effekter på den fysiologiske tarmfloraen til diende spedbarn som fører til diaré, kolonisering av gjærlignende sopp og sensibilisering av barnet kan ikke utelukkes.

Det må derfor tas en beslutning om hvorvidt amming skal avbrytes eller behandling avsluttes, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen bevis for at cefotaksim direkte svekker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Høye doser av cefotaksim, spesielt hos pasienter med nyresvikt, kan forårsake encefalopati (f.eks. nedsatt bevissthet, unormale bevegelser og kramper) (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis slike symptomer oppstår.

#### 4.8 Bivirkninger

| Frekvens                               | Veldig vanlig (≥1/10) | Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)   | Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)*   |
|----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Infeksjoner og parasittære sykdommer   |                       |                                       | Superinfeksjon (se pkt. 4.4)                               |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer |                       | Leukopeni, eosinofili, trombocytopeni | Nøytropeni, agranulocytose (se pkt. 4.4), hemolytisk anemi |
| Forstyrrelser i immunsystemet          |                       | Jarisch-Herxheimer-reaksjoner         | Anafylaktiske reaksjoner, angioødem,                       |

| Frekvens                                                            | Veldig vanlig<br>(≥1/10)                                | Mindre vanlige<br>(≥1/1000 til <1/100)                                                                             | Ikke kjent (kan ikke<br>anslås ut ifra<br>tilgjengelige data)*                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |                                                         |                                                                                                                    | bronkospasme,<br>anafylaktisk sjokk.                                                                                                                                                                                                       |
| Nevrologiske<br>sykdommer                                           |                                                         | Kramper (se pkt. 4.4)                                                                                              | Hodepine, svimmelhet,<br>encefalopati (f.eks.<br>nedsatt bevissthet,<br>unormale bevegelser,) (se<br>pkt. 4.4)                                                                                                                             |
| Hjertesykdommer                                                     |                                                         |                                                                                                                    | Arytmi etter rask<br>bolusinfusjon gjennom<br>sentralt venekateter                                                                                                                                                                         |
| Gastrointestinale<br>sykdommer                                      |                                                         | Diaré                                                                                                              | Kvalme, oppkast,<br>magesmerter,<br>pseudomembranøs kolitt<br>(se pkt. 4.4)                                                                                                                                                                |
| Sykdommer i lever<br>og galleveier                                  |                                                         | Økning av leverenzymmer<br>(ALAT, ASAT, LDH,<br>gamma-GT og/eller<br>alkalisk fosfatase)<br>og/eller bilirubin     | Hepatitt* (enkelte ganger<br>med gulsott)                                                                                                                                                                                                  |
| Hud- og<br>underhuds-<br>sykdommer                                  |                                                         | Utslett, pruritus, urticaria                                                                                       | Erythema multiforme,<br>Stevens-Johnson<br>syndrom, toksisk<br>epidermal nekrolyse,<br>akutt generalisert<br>eksantematøs pustulose<br>(AGEP),<br>Legemiddelreaksjon med<br>eosinofili og systemiske<br>symptomer (DRESS) (se<br>pkt. 4.4) |
| Sykdommer i nyre-<br>og urinveier                                   |                                                         | Nedsatt nyrefunksjon/<br>økning av kreatinin og<br>urinstoff (spesielt ved<br>samtidig bruk av<br>aminoglykosider) | Interstitiell nefritt                                                                                                                                                                                                                      |
| Generelle lidelser<br>og reaksjoner på<br>administrasjonssted<br>et | Smerte på<br>injeksjonsstedet (for<br>i.m. injeksjoner) | Feber,<br>betennelsesreaksjoner på<br>injeksjonsstedet,<br>inkludert<br>flebitt/tromboflebitt                      | Systemiske reaksjoner<br>overfor lidokain (kun for<br>i.m. injeksjoner da<br>oppløsningen inneholder<br>lidokain)                                                                                                                          |

\* erfaring etter markedsføring

#### Jarisch-Herxheimer-reaksjon

Ved behandling av borreliose kan en Jarisch-Herxheimer-reaksjon utvikle seg i løpet av de første dagene av behandlingen.

Forekomsten av ett eller flere av de følgende symptomene har vært rapportert etter flere ukers behandling av borreliose: hudutslett, kløe, feber, leukopeni, økning i leverenzymmer, vanskeligheter med å puste, ubehag i ledd.

#### Sykdommer i lever og galleveier

Økning i leverenzymmer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT og/eller alkalisk fosfatase) og/eller bilirubin er observert. Disse unormale laboratorieverdiene kan i sjeldne tilfeller overstige det dobbelte av den øvre grensen for normalverdi, og forårsake leverskade, vanligvis kolestatisk og oftest asymptomatisk.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering vil i stor grad svare til bivirkningsprofilen.

Det er en risiko for reversibel encefalopati ved administrasjon av høye doser av betalaktam-antibiotika, inkludert cefotaksim.

I tilfelle overdosering må cefotaksimbehandlingen avbrytes og støttende behandling igangsettes, noe som inkluderer metoder som øker eliminasjonen og symptomatisk behandling av bivirkninger (f.eks. kramper).

Det finnes ikke noe spesifikt antidot. Cefotaksims serumnivå kan reduseres ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Tredjegenasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01DD01

#### Virkningsmekanisme

Cefotaksimes baktericide aktivitet skyldes den hemmende virkningen på bakterienes celleveggsyntese (under vekstperioden) forårsaket av en hemming av penicillin-bindende proteiner (PBP), som transpeptidaser.

#### Resistensmekanisme

En resistens mot cefotaksim kan være forårsaket av følgende mekanismer:

- Inaktivering av betalaktamaser. Cefotaksim kan bli hydrolysert av visse betalaktamaser, spesielt av bredspektrede betalaktamaser (ESBL) som kan bli funnet i stammer av *Escherichia coli* eller *Klebsiella pneumoniae*, eller ved kromosomalt kodede induserbare eller konstitutive betalaktamaser av AmpC-typen som kan påvises i *Enterobacter cloacae*. Derfor bør infeksjoner forårsaket av patogener med induserbare, kromosomalt kodede AmpC-betalaktamaser ikke behandles med cefotaksim, selv i tilfelle av påvist *in-vitro*-følsomhet, på grunn av risikoen for utvelgelse av mutanter med konstitutiv, derepressert AmpC-betalaktamase-ekspresjon.
- Redusert affinitet av PBPer for cefotaksim. Den ervervede resistensen av pneumokokker og andre streptokokker er forårsaket av endringer av allerede eksisterende PBPer som en konsekvens av en mutasjonsprosess. I kontrast til dette, for meticillin-(oksacillin-)resistente *Staphylococcus*, er dannelsen av et ytterligere PBP med redusert affinitet for cefotaksim ansvarlig for resistens.
- Utilstrekkelig gjennomtrengning av cefotaksim gjennom den ytre cellemembranen til gramnegative bakterier, slik at hemmingen av PBPer er utilstrekkelig.
- Tilstedeværelsen av en transportmekanisme (efflux pumper) som er i stand til aktivt å transportere cefotaksim ut av cellen. En komplett kryssresistens av cefotaksim oppstår med ceftriakson og delvis med andre penicilliner og cefalosporiner.

#### Grenseverdier

De følgende minimale inhibitoriske konsentrasjonene ble definert for følsomme og resistente bakterier:

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

| Patogen                                    | Følsom               | Resistent            |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                  | ≤ 1 mg/l             | > 2 mg/l             |
| <i>Staphylococcus</i> spp. <sup>HE</sup>   | merknad <sup>1</sup> | merknad <sup>1</sup> |
| <i>Streptococcus</i> (gruppe A, B, C, G)   | merknad <sup>2</sup> | merknad <sup>2</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>            | ≤ 0,5 mg/l           | > 2 mg/l             |
| Viridans gruppe streptokokker              | ≤ 0,5 mg/l           | > 0,5 mg/l           |
| <i>Haemophilus influenzae</i>              | ≤ 0,125 mg/l         | > 0,125 mg/l         |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>               | ≤ 1 mg/l             | > 2 mg/l             |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>               | ≤ 0,125 mg/l         | > 0,125 mg/l         |
| <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3</sup> | ≤ 0,125 mg/l         | > 0,125 mg/l         |
| <i>Pasteurella multocida</i>               | ≤ 0,03 mg/l          | > 0,03 mg/l          |
| <i>Kingella kingae</i>                     | ≤ 0,125 mg/l         | > 0,125 mg/l         |
| PK/PD (Ikke- artsrelaterte) grenseverdier  | ≤ 1 mg/l             | > 2 mg/l             |

HE = høy eksponering / høy dose bare for *S. aureus* (høy dose på minst 3 x 2 g intravenøst)

- 1 Stafylokokkers følsomhet for cefalosporiner er basert på følsomhet for cefoksitin, bortsett fra cefiksim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten og ceftolozan-tazobaktam, som ikke har brytningspunkter og ikke skal brukes til stafylokokkinfeksjoner.
- 2 Følsomheten som streptokokker gruppe A, B, C og G har for cefalosporiner, er basert på følsomheten for benzylpenicillin.
- 3 Ikke-følsomme isolater er sjeldne eller ennå ikke rapportert. Identifikasjons- og antimikrobielle følsomhetsprøveresultater på slike isolater må bekreftes og isolatet sendes til et referanselaboratorium.

### Følsomhet

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Hvis effekten av cefotaksim er tvilsom på grunn av lokal forekomst av resistens, må det søkes råd hos en ekspert vedrørende valg av behandling. Spesielt i tilfeller av alvorlig infeksjon eller behandlingssvikt, bør en mikrobiologisk diagnose, inkludert en verifikasjon av bakterien og dens følsomhet, tilstrebes.

| Ofte følsomme arter                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grampositiv aerobe</b><br><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinfølsom)<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. penicillin-resistente stammer)<br><i>Streptococcus pyogenes</i>             |
| <b>Gramnegative aerobes</b><br><i>Borrelia burgdorferi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i><br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup> |
| Arter hvor ervervet resistens kan være et problem                                                                                                                                                                                     |
| <b>Grampositive aerobes</b><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup><br><i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup><br><i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>                        |
| <b>Gramnegative aerobes</b><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i>                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup><br><i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>#%</sup><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Serratia marcescens</i> |
| <b>Anaerober</b><br><i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                                     |
| <b>Naturlig resistente arter</b>                                                                                                                                                                                    |
| <b>Grampositive aerobes</b><br><i>Enterococcus</i> spp.<br><i>Listeria monocytogenes</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistent)                                                                      |
| <b>Gramnegative aerobes</b><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                               |
| <b>Anaerober</b><br><i>Clostridium difficile</i>                                                                                                                                                                    |
| <b>Andre</b><br><i>Chlamydia</i> spp.<br><i>Chlamydophila</i> spp.<br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycoplasma</i> spp.<br><i>Treponema pallidum</i>                                                          |

<sup>+</sup> I minst én region er resistensnivået > 50 %.

<sup>#</sup> I intensivavdelinger er resistensnivået 10 %.

<sup>%</sup> Bredspektrede betalaktamaseproduserende (ESBL) stammer er alltid resistente.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Cefotaksim MIP er til parenteral bruk. Gjennomsnittlige maksimale konsentrasjoner 5 minutter etter intravenøs administrasjon er ca. 81-102 mg/l etter en 1 g dose av cefotaksim og ca. 167-214 mg/l 8 minutter etter en 2 g dose. Intramuskulær injeksjon gir gjennomsnittlig maksimale plasmakonsentrasjoner på 20 mg/l innen 30 minutter etter en 1 g dose.

### Distribusjon

Cefotaksim har god gjennomtrengning til forskjellige fordelingsrom. Terapeutiske legemiddelnivåer som overskrider den minimale hemmende konsentrasjonen (MIC) for vanlige forekommende patogener kan oppnås raskt. Konsentrasjoner i cerebrospinalvæsken er lave når hjernebinnene ikke er betente, men cefotaksim passerer normalt blod-hjernebarrieren i nivåer over MIC for følsomme patogener, når hjernebinner er betente (3-30 µg/ml). Cefotaksimkonsentrasjoner (0,2-5,4 µg/ml) som er hemmende for de fleste gramnegative bakterier oppnås i pussholdig ekspektorat, bronkiale sekreter og pleuralvæske etter doser på 1 eller 2 g. Konsentrasjoner som sannsynligvis vil være effektive mot de fleste følsomme organismer oppnås likeledes i kvinnelige kjønnsorganer, otitis media-effusjon, prostatavev, interstitialvæske, peritonealvæske og i galleblæreveggen etter terapeutiske doser. Høye konsentrasjoner av cefotaksim og O-desacetylcefotaksim oppnås i gallen. Cefotaksim passerer placenta og høye konsentrasjoner oppnås i fostervann og -vev (opptil 6 mg/kg). Små mengder av cefotaksim diffunderer over i morsmelken.

Proteinbindingen for cefotaksim er ca. 25-40 %.

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for cefotaksim er 21-37 l etter intravenøs infusjon av 1 g over 30 minutter.

### Biotransformasjon

Cefotaksim metaboliseres delvis i mennesker. Cirka 15-25 % av en parenteral dose metaboliseres til O-desacetylcefotaksimmetabolitten, som også har antibiotiske egenskaper.

### Eliminasjon

Cefotaksim og O-desacetylcefotaksim utskilles hovedsakelig gjennom nyrene. Kun en liten mengde (2 %) av cefotaksim utskilles i gallen. I urin, innsamlet innen 6 timer, gjenfinnes 40-60 % av den administrerte cefotaksimdosen som uomdannet cefotaksim og 20 % som O-desacetylcefotaksim. Etter administrasjon av radioaktivt merket cefotaksim kan mer enn 80 % gjenfinnes i urinen; 50-60 % av denne fraksjonen er uomdannet cefotaksim og resten består av metabolitter.

Cefotaksims totale clearance er 240-390 ml/min og den renale clearance er 130-150 ml/min.

Eliminasjonshalveringstidene for cefotaksim og O-desacetylcefotaksim i serum er normalt henholdsvis ca. 50-80 minutter og 90 minutter. I eldre er cefotaksims serumhalveringstid 120-150 min.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 3-10 ml/min) kan cefotaksims serumhalveringstid være økt til 2,5-3,6 timer.

Det er ingen akkumulering etter administrasjon av 1000 mg intravenøst eller 500 mg intramuskulært i 10 eller 14 dager.

Hos nyfødte er farmakokinetikken påvirket av gestasjonsalder og kronologisk alder. Hos for tidlig fødte og hos nyfødte med lav fødselsvekt er cefotaksims serumhalveringstid forlenget.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet. Cefotaksim passerer gjennom placenta. Etter intravenøs administrasjon av 1 g cefotaksim under fødsel ble verdier på 14 µg/ml målt i navlestrengsserumet i de første 90 minuttene etter administrasjon. Dette falt til ca. 2,5 µg/ml ved slutten av den andre timen etter administrasjon. I fostervann ble den høyeste konsentrasjonen på 6,9 µg/ml målt etter 3-4 timer. Denne verdien overstiger MIC for de fleste gramnegative bakterier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Cefotaksim bør ikke blandes med andre antibiotika i samme sprøyte eller infusjonsvæske. Dette gjelder spesielt for aminoglykosider. Hvis både cefotaksim og aminoglykosider skal administreres, skal disse legemidlene administreres separat på forskjellige steder. Cefotaksim bør ikke oppløses i oppløsninger som har en pH-verdi på mer enn 7,5, f.eks. natriumbikarbonat.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

#### Holdbarhet av den ferdig tilberedte oppløsningen

Den kjemiske og fysiske stabiliteten av den ferdig tilberedte oppløsningen har blitt demonstrert i 3 timer ved 25°C og i 6 timer ved 2-8°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, bør ferdig tilberedt oppløsning

brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden- og forholdene før bruk brukerens ansvar.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

15 ml fargeløse hetteglass (type I) med en brombutylgummipropp og «flip-off»-hette.

Pakningsstørrelser: Pakninger med 1, 5 eller 10 hetteglass.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

##### Kompatibilitet med intravenøse væsker

De følgende oppløsningsvæskene er egnet for tilberedning av oppløsningen: f.eks. vann til injeksjonsvæsker, 5 % glukoseoppløsning, fysiologisk natriumkloridoppløsning (0,9 %) og 1 % lidokainoppløsning.

Som for alle parenterale legemidler skal den tilberedte oppløsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal kun brukes hvis oppløsningen er klar, fargefri til svakt gul og praktisk talt fri for partikler.

##### Intravenøs infusjon

1 g cefotaksim skal oppløses i 40-50 ml kompatibel væske.  
2 g cefotaksim skal oppløses i 100 ml kompatibel væske

##### Intravenøs injeksjon

For intravenøs injeksjon skal 1 g cefotaksim oppløses i 4 ml vann til injeksjonsvæsker, 2 g cefotaksim skal oppløses i 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

##### Intramuskulær injeksjon

For intramuskulær administrasjon skal 1 g cefotaksim oppløses i 4 ml vann til injeksjonsvæsker. For å hindre smerte fra injeksjonen kan en 1 % lidokainhydrokloridoppløsning brukes som et alternativ (bare for voksne). Oppløsninger i lidokain må ikke gis intravenøst. Produktinformasjonen til den valgte lidokain-inneholdende oppløsningen må tas hensyn til.

Kun til engangsbruk. Eventuell resterende oppløsning skal kastes. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Tyskland  
tlf 0049 (0) 6894 9609 0  
faks 0049 (0) 6894 9609 355

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

1 g: 12-8927

2 g: 12-8928

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.08.2013

Dato for siste fornyelse: 21.06.2018

**10. OPPDATERINGSDATO**

18.08.2024