

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefotaxim Navamedic 0,5 g pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Cefotaxim Navamedic 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Cefotaxim Navamedic 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefotaxim 0,5 g pulver til injeksjonsvæske, oppløsning:
Hvert hetteglass inneholder cefotaksimnatrium tilsvarende cefotaksim 0,5 g

Cefotaxim 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:
Hvert hetteglass inneholder cefotaksimnatrium tilsvarende cefotaksim 1 g

Cefotaxim 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:
Hvert hetteglass inneholder cefotaksimnatrium tilsvarende cefotaksim 2 g.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Inneholder 2,09 mmol (48 mg) natrium for hvert gram cefotaksim
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

0,5 g: Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 g: Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
2 g: Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt eller svakt gult hygroskopisk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cefotaksim er indisert ved behandling av 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 polynefritt.
- Akutt bakteriell meningitt.
- Intraabdominale infeksjoner.
- Hud- og bløtdelsinfeksjoner.
- Genitale infeksjoner, inkludert gonoré
- 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 operasjoner med økt risiko for infeksjoner med anaerobe patogener, f.eks. kolorektale inngrep, anbefales en kombinasjon med et passende legemiddel med aktivitet mot anaerobe bakterier.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cefotaksim kan administreres som en intravenøs bolusinjeksjon eller intravenøs infusjon eller som intramuskulær injeksjon etter rekonstituering av oppløsningen. Dosering, administrasjonsmåte og frekvens bør bestemmes ut fra alvorlighetsgraden av infeksjonen, følsomheten til den forårsakende organismen og pasientens tilstand. Behandlingen kan startes før resultatet fra de mikrobiologiske testene er kjent.

Dosering

Voksne og barn over 12 år:

Anbefalt dose er 2 – 6 g daglig i delte doser. Dosen kan variere avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, sensitiviteten til aktuelle mikroorganisme og pasientens tilstand. For alvorlige infeksjoner (f. eks. infeksjoner forårsaket av uidentifiserte mikroorganismer, infeksjoner som ikke er lokalisert eller livstruende infeksjoner) kan døgndosen økes opp til 12 g delt på flere doser (6 - 8 timers intervall). Ved infeksjoner forårsaket av følsomme *Pseudomonas* spp. vil daglige doser større enn 6 g vanligvis være nødvendig.

Barn: Vanlig dose er 100-150 mg/kg/dag fordelt på 2 til 4 doser med (12 - 6 timers intervall). Ved livstruende infeksjoner, opptil 200 mg/kg/dag.

Spedbarn: Den anbefalte dosen er 50 mg/kg/dag fordelt på 2 til 4 doser (12 – 6 timers intervall). Ved alvorlige infeksjoner har 150 – 200 mg/kg/dag, i oppdelte doser, blitt gitt.

For premature nyfødte anbefales det ikke å overstige 50 mg/kg/dag.

Genitale infeksjoner forårsaket av gonokokker: 0,5 g – 1,0 g i.m. eller i.v. som en enkeltdose.

Perioperativ profylakse: 1 – 2 g gitt som en enkeltdose så nært opptil start av operasjonen som mulig. Hvis operasjonen overskrider 90 minutter bør det gis en ekstra dose antibiotika profylaktisk.

Intraabdominale infeksjoner

For behandling av abdominale infeksjoner bør cefotaksim brukes i kombinasjon med et antibiotikum som er virksomt mot anaerobe bakterier.

Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med kreatininclearance på mindre enn 10 ml/min skal det etter den første vanlige dosen, være halvering av vedlikeholdsdoser uten endring i doseringsintervallet.

Hemodialyse: Halveringstiden i serum er fordoblet hos hemodialysepasienter. Den anbefalte dosen er 1 til 2 g daglig, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad; gis ved slutten av dialysen og gjentas hver 24. time.

Peritoneal dialyse: Den anbefalte dosen er 1 til 2 g daglig, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad; cefotaksim fjernes ikke ved peritoneal dialyse.

Administrasjonsmåte

Intravenøs administrasjon (injeksjon eller infusjon):

Ved intermitterende i.v. injeksjoner må oppløsningen injiseres over en periode på 3-5 minutter. Ved bivirkningsovervåking etter markedsføring er det rapportert om potensielt livstruende arytmier hos noen veldig få pasienter som fikk rask intravenøs administrasjon av cefotaksim gjennom et sentralt venekateter. For intravenøse infusjoner bør oppløsningen administreres over 20 – 60 minutter.

Intramuskulær administrasjon

Cefotaksim er lokalirriterende og bør derfor bare unntaksvis bli gitt intramuskulært. Injeksjonen må settes dypt glutealt. Oppløsninger med lidokain må ikke administreres intravenøst.

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre cefalosporiner
- Tidligere, umiddelbar og/eller alvorlig overfølsomhetsreaksjon mot penicillin eller annet betalaktamantibiotikum (se pkt 4.4).

Cefotaxim Navamedic rekonstituert med lidokain er kontraindisert i pasienter med:

- Tidligere overfølsomhetsreaksjon mot lidokain eller annen lokal bedøvelse av typen amider
- Ikke-kontrollert hjerteblokade
- Alvorlig hjertesvikt
- Oppløsninger som gis intravenøst
- Spedbarn under 30 måneder

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som for andre antibiotika kan bruk av cefotaksim, spesielt langtidsbruk, resultere i oppvekst av resistente organismer. Gjentatt vurdering av pasientens tilstand er viktig. Dersom det oppstår superinfeksjon under behandlingen, bør egnede tiltak igangsettes (se pkt. 4.8).

- Anafylaktiske reaksjoner

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

Dersom hypersensitivitetsreaksjoner forekommer må behandlingen avsluttes.

Bruk av cefotaksim er absolutt kontraindisert hos pasienter med tidligere straksreaksjoner overfor cefalosporiner.

Da kyssallergi forekommer mellom penicilliner og cefalosporiner, bør bruk av sistnevnte gjøres med ekstrem varsomhet hos pasienter med penicillinallergi.

- 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.

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

Diaré, spesielt dersom den er alvorlig og/eller vedvarende, som er sett under, like etter og i ukene etter behandlingen kan være symptomer på *Clostridiodes difficile* assosiert sykdom (CDAC). CDAC kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende, den mest alvorlige formen som er pseudomembranøs kolitt.

Diagnosen på denne sjeldne, men potensielt fatale bivirkningen kan bekreftes med endoskopi og/eller histologi.

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

Dersom diagnosen pseudomembranøs kolitt mistenkes må cefotaksim behandlingen avbrytes øyeblikkelig og egnet antibiotikabehandling igangsettes umiddelbart.

Clostridiodes difficile-assosiert sykdom kan fremmes av fekal stasis. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

- Hematologiske reaksjoner

Leukopeni, neutropeni, og, mer sjeldent, benmargssvikt, pancytopeni eller agranulocytose kan utvikles under behandling med cefotaksim, spesielt dersom det gis over lengre perioder. For behandling som varer i mer enn 7-10 dager, bør antall hvite blodlegemer overvåkes og behandlingen avbrytes i tilfeller med neutropeni.

Det er rapportert om noen tilfeller av eosinofili og trombocytopeni som går raskt tilbake ved avsluttet behandling (se pkt 4.8).

- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosen bør justeres i henhold til beregnet kreatininclearance.

Forsiktighet bør utvises dersom cefotaksim gis sammen med aminoglykosider, probenecid eller andre nefrotoksiske legemidler (se pkt. 4.5). Nyrefunksjonen må overvåkes hos disse pasientene, hos eldre og hos de som allerede har nedsatt nyrefunksjon.

- Encefalopati

Betalaktamantibiotika, inkludert cefotaksim, gjør pasienten spesielt utsatt for encefalopati (som kan inkludere forvirring, nedsatt bevissthet, unormale bevegelser og kramper), spesielt ved tilfelle av overdose eller nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.8).

Pasientene bør rådes til å kontakte legen sin umiddelbart før man fortsetter behandlingen dersom slike reaksjoner forekommer.

- Forsiktighet ved administrasjon

Ved bivirkningsovervåkning etter markedsføring er det rapportert om potensielt livstruende arrytmier hos noen veldig få pasienter som fikk rask, intravenøs administrasjon av cefotaksim gjennom et sentralt venekateter. Anbefalt tid for injeksjon eller infusjon bør følges (se pkt 4.2).

Se pkt. 4.3 for kontraindikasjoner når Cefotaxim Navamedic er rekonstituert med lidokain.

- Effekt på laboratorietester

Som for andre cefalosporiner er det sett positive svar på Coomb's test hos noen pasienter som blir behandlet med cefotaksim. Dette kan påvirke krysstesting av blod.

Tester av uringlukose ved bruk av ikke-spesifikk reduksjonsmetode kan gi falske positive resultater. Dette er ikke sett når en glukose-oksydase spesifikk metode brukes.

- **Natriuminntak**

Dette legemiddelet inneholder 2,09 mmol natrium per g, tilsvarende 48 mg. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett. Dette tilsvarer 2,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid

Probenecid forstyrrer den tubulære sekresjonen av cefalosporiner og omtrent dobler 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 for andre cefalosporiner, kan cefotaksim forsterke den nefrotoksiske effekten av nyretoksiske legemidler slik som aminoglykosider og potente diuretika (f.eks. furosemid). Nyrefunksjonen må overvåkes (se pkt 4.4.).

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 substanser (f.eks. Fehling-løsning), men ikke med bruk av spesifikke enzym-baserte tester (glukoseoksidase metoder).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av cefotaksim hos gravide kvinner er ikke fastslått.

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

Cefotaksim passerer placenta. Cefotaksim bør derfor ikke brukes under graviditet med mindre antatt nytte oppveier mulig risiko.

Amming

Cefotaksim går over i morsmelk.

Effekter på den fysiologiske tarmfloraen hos det ammende barnet som fører til diaré, soppinfeksjoner og sensibilisering hos barnet kan ikke utelukkes.

Man må vurdere hvorvidt moren bør slutte å amme eller avslutte behandlingen, avhengig av fordelene for barnet ved amming og fordelene av behandlingen for kvinnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Hvis bivirkninger som svimmelhet eller encefalopati oppstår, bør ikke pasienten kjøre bil eller bruke maskiner. Høye doser cefotaksim, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan forårsake encefalopati (f.eks. forvirring, nedsatt bevissthet, unormale bevegelser og kramper) (se pkt 4.8). Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom slike symptomer forekommer.

4.8 Bivirkninger

Rundt 5 % av pasientene opplever bivirkninger. Ved intramuskulær administrering opplever 30 % av pasientene en lett forbigående smerte ved injeksjonsstedet.

System organklasse	Svært vanlige (≥1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til < 1/100)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Superinfeksjon (se pkt 4.4)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni Eosinofili Trombo- cytopeni	Benmargssvikt Pancytopeni Neutropeni Agranulocytose (se pkt 4.4) Hemolytisk anemia
Forstyrrelser i immunsystemet		Jarisch- Herxheimer reaksjon	Anafylaktiske reaksjoner Angioødem Bronkospasme Anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer		Kramper (se pkt 4.4)	Hodepine Svimmelhet Encefalopati* (se pkt 4.4)
Hjertesykdommer			Arytmier etter rask bolus infusjon gjennom sentralt venekateter
Gastro- Intestinale sykdommer		Diaré	Kvalme, oppkast, magesmerter, pseudo- membranøs kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier		Økning av lever enzymer (ALAT, ASAT, LDH, gamma GT og/eller alkalisk fosfatase) og/eller bilirubin	Hepatitt ** (Noen ganger med gulsott)
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett Pruritus Urtikaria	Erythema multiforme Steven-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4) Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer

			(DRESS) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier		Nedsatt nyrefunksjon/ Økning av kreatinin (spesielt ved bruk sammen med aminoglykosider)	Akutt nyresvikt (se pkt 4.4.) Interstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte på injeksjonsstedet (for i.m administrering)	Feber Inflammasjonsreaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert flebitt/tromboflebitt	Systemiske reaksjoner overfor lidokain (kun for i.m. injeksjoner da oppløsningen inneholder lidokain).

**Betalaktamer, inkludert cefotaksim, gjør pasienten spesielt utsatt for encefalopati (kan inkludere nedsatt bevissthet, unormale bevegelser, kramper eller forvirring) spesielt i tilfeller ved overdose eller nedsatt nyrefunksjon*

***erfaring etter markedsføring*

Jarisch-Herxheimer reaksjon

For behandling av borreliose, kan en Jarisch-Herxheimer reaksjon utvikles de første dagene av behandlingen.

Forekomst av en eller flere av følgende symptomer er rapportert etter flere ukers behandling av borreliose: hudutslett, kløe, feber, leukopeni, økte leverenzymmer, pustevanskeligheter, ubehag i leddene.

Leveresykdommer

Økning i lever enzymer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT og/eller alkalisk fosfatase) og/eller bilirubin er sett. Disse unormale laboratorieverdiene kan i sjeldne tilfeller overstige 2 ganger normale grenseverdier og gi et inntrykk av leverskade, vanligvis kolestase og vanligvis uten symptomer.

Superinfeksjon

Som for andre antibiotika, kan bruken av cefotaksim, spesielt ved vedvarende bruk, gi overvekst av ikke-følsomme organismer. Fortløpende vurdering av pasientens tilstand er viktig. Hvis superinfeksjon oppstår under behandlingen må nødvendige tiltak iverksettes.

Oppløsninger til intramuskulær injeksjon

Fordi oppløsningen inneholder lidokain kan systemiske reaksjoner av lidokain forekomme. Spesielt ved utilsiktet intravenøs injeksjon eller injeksjon i sterkt vaskulariserte vev eller ved tilfeller av overdose.

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.

4.9 Overdosering

Symptomer ved overdose er tilsvarende profilen for bivirkninger.

Det er risiko for reversibel encefalopati ved administrering av β -laktamantibiotika inkludert cefotaksim, spesielt ved tilfeller av overdose eller nedsatt nyrefunksjon.

I tilfelle overdose må cefotaksim avsluttes og støttende behandling igangsettes, noe som inkluderer metoder som øker eliminasjonen og symptomatisk behandling av bivirkninger (f.eks. kramper).

Det finnes ingen spesifikk antidot. Cefotaksim kan fjernes med hemodialyse. Peritoneal dialyse er ikke effektivt for å fjerne cefotaksim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Tredje generasjons cefalosporiner. ATC-kode: J01D D01

Virkningsmekanisme

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

Resistensmekanisme

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 kodete induserbare eller konstitutive betalaktamaser av AmpC-typen som kan påvises i *Enterobacter cloacae*. Derfor bør infeksjoner forårsaket av patogener med induserbare, kromosomalt kodete AmpC-betalaktamaser ikke behandles med cefotaksim, selv i tilfelle av påvist in-vitro-følsomhet, på grunn av risikoen for utvelgelse av mutanter med konstitutiv, undertrykt AmpC-betalaktamase-ekspresjon.
- Redusert affinitet av PBPer mot cefotaksim. Den ervervede resistensen av pneumokokker og andre streptokokker er forårsaket av endringer av allerede eksisterende PBPer som en konsekvens av en mutasjonsprosess. Som kontrast til dette, gjeldende for meticillin-(oksacillin-)resistente *Staphylococcus*, er dannelsen av et ytterligere PBP med redusert affinitet for cefotaksim ansvarlig for resistensen.
- 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.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Tolkningskriterier for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) ved følsomhetstesting er fastsatt av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for cefotaksim og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx Resistenssituasjonen varierer geografisk, og informasjon om de lokale forholdene bør innhentes fra lokale mikrobiologiske laboratorier.

Arter	Intervall for resistensfrekvens i EU (hvis > 10 %) (ekstreme verdier)
<u>Følsomme:</u>	

Gram positive aerobe mikroorganismer:

Staphylococcus aureus (meticillinfølsomme) *

Gruppe A streptokokker (inkl. *Streptococcus pyogenes*) *

Gruppe B streptokokker

β-haemolytiske streptokokker (Gruppe C,F,G)

Streptococcus pneumoniae *

12,7 %

Viridans gruppe streptokokker *

Gram negative aerobe mikroorganismer:

Citrobacter spp. *

Escherichia coli *

Haemophilus influenzae *

Haemophilus parainfluenzae *

Klebsiella spp. *

Moraxella catarrhalis *

Neisseria gonorrhoeae *

Neisseria meningitidis *

Proteus spp. *

Providencia spp. *

Yersinia enterocolitica

Anaerobe mikroorganismer :

Clostridium spp. (ikke *Clostridium difficile*)

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Andre mikroorganismer

Borrelia spp.

Resistente:

Gram positive aerobe mikroorganismer:

Enterococcus spp.

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Listeria spp.

Staphylococcus aureus (MRSA)

Staphylococcus epidermidis (MRSE)

Gram negative aerobe mikroorganismer:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Morganella morganii

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Xanthomonas maltophilia

Anaerobe mikroorganismer:

Bacteroides spp.

Clostridium difficile

Andre mikroorganismer:

Chlamydia

Mycoplasma spp.

Legionella pneumophila

* Klinisk effekt er vist for følsomme isolater på godkjente kliniske indikasjoner.

Meticillin-(oxacillin)-følsomme stafylokokker (MRSA) er resistente mot alle tilgjengelige β -laktam antibiotika, inkl. cefotaxim.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

5 minutter etter i.v. injeksjon av 1 g i løpet er plasmakonsentrasjonen 100 $\mu\text{g/ml}$. Maksimal plasmakonsentrasjon etter i.m. injeksjon av samme dose (1 g) er 20-30 $\mu\text{g/ml}$ etter $\frac{1}{2}$ time.

Distribusjon

Gir terapeutiske konsentrasjoner i de fleste vev og vevsvæsker. Krysser cerebrospinalvæske ved betent hjernehinne-membran. Cefotaksim krysser placenta. Etter intravenøse doser på 1 g cefotaksim, ble konsentrasjonen 14 $\mu\text{g/ml}$ målt i navlestrengen i løpet av initiale 90 minutter. Nedgang til 2,5 $\mu\text{g/ml}$ 2 timer etter administrasjon. I fostervannet var høyeste målte konsentrasjonen på 6,9 $\mu\text{g/ml}$ målt etter 3 til 4 timer. Denne verdien overstiger MIC for de fleste Gram negative bakterier. Distribusjonsvolumet er 0,3 l/kg. Proteinbindingen i plasma er 25 til 40 %, hovedsakelig til albumin.

Eliminering

Eliminasjonshalveringstiden er 1 time (i.v. administrering) til 1-1,5 timer (i.m. administrering).

Ca. 90% av gitt dose elimineres via nyrene: 50 % som uforandret cefotaksim og ca. 20 % som desacetylcefotaksim.

Andre spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

Halveringstiden øker moderat til gjennomsnittlig 2,5 timer hos pasienter over 80 år.

Distribusjonsvolumet er uforandret sammenlignet med unge friske personer.

Voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Distribusjonsvolumet er uforandret, halveringstiden overstiger ikke 2,5 timer, selv under sluttstadiet ved nyresvikt.

Spedbarn, barn, neonatale og premature

Hos spedbarn og barn er plasmanivå og distribusjonsvolum det samme som hos voksne som får tilsvarende dose i mg/kg. Halveringstiden varierer fra 0,75 til 1,5 time.

Hos neonatale og premature er distribusjonsvolumet det samme som hos spedbarn og barn. Gjennomsnittlig halveringstid varierer fra 1,4 til 6,4 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, eller reproduksjonstoksitet. Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos rotter og hunder viser dilatasjon av caecum hos rotter og tegn på svak nyretoksitet ved høye doser. Dette indikerer lav toksisitet av cefotaxim.

Reproduksjonsstudier på mus, rotter og kaniner viste ingen effekter på utviklingen og ingen teratogene effekter. Hverken fertilitet, perinatal eller postnatal utvikling ble påvirket.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

På grunn av kjemisk uforlikelighet må ikke cefotaksim gis sammen med natriumhydrogenkarbonatoppløsninger. Ved kombinasjon med andre antibiotika (spesielt aminoglykosider) skal disse gis separat.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hetteglass med tørrsubstans skal ikke oppbevares over 25 °C. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Tilberedning: Av mikrobiologiske hensyn bør den tilberedte oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes med en gang er oppbevaringstiden og betingelsene før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være med enn 12 timer oppbevart under 25 °C eller 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre tilberedningen er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ved blanding med andre infusjonsvæsker enn natriumklorid 9 mg/ml, glukose 50 eller 100 mg/ml, natriumlaktat eller Ringerlaktat, er holdbarheten 6 timer og skal ikke oppbevares over 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass: Type III fargeløst glass. Propper av grå brombutylgummi og forseglet med aluminium hette med flip-off plastskive.

Pakningsstørrelser:

0,5 g: 10 hetteglass

1 g: 10 hetteglass

2 g: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

I.v. injeksjon: 0,5 g oppløses i minst 2 ml sterilt vann, 1 g oppløses i minst 4 ml og 2 g i minst 10 ml sterilt vann. Hetteglasset vippes frem og tilbake til tørrstoffet er helt oppløst. Bruk sprøyte til å trekke ut hele innholdet i hetteglasset og bruk umiddelbart. Injiseres langsomt i løpet av 3-5 minutter.

Infusjon: 1 g - 2 g oppløses i 40 – 100 ml sterilt vann, eller oppløs 2 g i 50-100 ml natriumklorid 9 mg/ml infusjonsvæske, glukose 50 mg/ml eller 100 mg/ml, natriumlaktat eller Ringerlaktat infusjonsvæske og gi over 20-60 minutter. Kan også blandes med vanlige elektrolyttoppløsninger, gelatinoppløsninger (Haemaccel) og dekstranoppløsninger.

I.m. injeksjon: 0,5 g oppløses i minst 2 ml sterilt vann, 1 g oppløses i minst 4 ml sterilt vann og 2 g oppløses i minst 10 ml sterilt vann. For å hindre smerter fra injeksjonen kan 0,5 – 1 % lidokain hydroklorid oppløsning alternativt brukes (kun for voksne). Injeksjonen må settes dypt glutealt. Oppløsninger med lidokain **må ikke** administreres intravenøst.

Ferdiglaget oppløsning har en svakt gul farge. Dersom fargen på oppløsningen er sterkt gul eller brunaktig skal den ikke brukes.

Cefotaxim Navamedic er også kompatibel med metronidazol infusjon (500 mg/100 ml).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 g: 01-6180

1 g: 13-9562

2 g: 13-9561

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2002-06-26

Dato for siste fornyelse: 2007-06-26

10. OPPDATERINGSDATO

24.04.2025