

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefotaxim MIP Pharma 1 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Cefotaxim MIP Pharma 2 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cefotaxim MIP Pharma 1 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

1 injektiopullo sisältää kefotaksiiminatriumia vastaten 1 g:aa kefotaksiimia.

Kukin injektiopullo sisältää 2,1 mmol (tai 48 mg) natriumia / 1 000 mg:n annos.

Cefotaxim MIP Pharma 2 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

1 injektiopullo sisältää kefotaksiiminatriumia vastaten 2 g:aa kefotaksiimia.

Kukin injektiopullo sisältää 4,2 mmol (tai 96 mg) natriumia / 2 000 mg:n annos.

3. LÄÄKEMUOTO

injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai hieman kellertävä jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kefotaksiimia käytetään seuraavien vaikeiden infektioiden hoitoon silloin, kun ne ovat tai todennäköisesti ovat kefotaksiimille herkkien bakteerien aiheuttamia (ks. kohta 4.4 ja 5.1):

- bakteerien aiheuttama keuhkokuume
- komplisoituneet virtsatiehduukset kuten pyelonefriitti
- vaikeat ihon ja pehmytkudosten infektiot
- sukupuolielinten infektiot kuten tippuri
- vatsansisäiset infektiot (kuten peritoniitti)
- bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus
- endokardiitti
- borrelios.

Hoidettaessa bakteremiaa, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Perioperatiivinen profylaksi: Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa on kohonnut anaerobisten patogeeniin aiheuttamien infektioiden riski, esimerkiksi kolorektaalissa leikkauksissa, suositellaan yhdistelmähoitoa soveltuvan anaerobeja vastaan vaikuttavan lääkkeen kanssa.

Viralliset ohjeet antibakteeristen aineiden oikeasta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Liuksen valmistamisen jälkeen kefotaksiimia saa antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai laskimonsisäisenä infuusiona tai lihaksensisäisenä injektiona.

Annostus ja antotapa määritetään infektion vaikeuden, aiheuttavan organismin herkkyuden ja potilaan kunnon perusteella. Hoito voidaan aloittaa ennen mikrobiologisten kokeiden tuloksia.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aikuiset ja nuoret saavat yleensä 2–6 g kefotaksiimia päivässä. Päiväannos jaetaan kahdeksi yksittäisannokseksi, jotka annetaan 12 tunnin välein.

- Yleiset infektiot, kun on (tai epäillään olevan) herkkiä bakteereja: 1 g 12 tunnin välein.
- Infektiot, kun on (tai epäillään olevan) useita herkkiä tai kohtalaisen herkkiä bakteereita: 1–2 g 12 tunnin välein.
- Vaikeat infektiot tai infektiot, joita ei voi paikallistaa: 2–3 g yksittäisannoksena 6–8 tunnin välein (päivän enimmäisannos 12 g).

Vaikeissa infektioissa käytetään kefotaksiimin ja muiden antibioottien yhdistelmää.

Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–28 päivää), imeväiset ja alle 12-vuotiaat lapset

Infektion vaikeudesta riippuen 50/100/150 mg/painokilo/päivä, 12–6 tunnin välein.

Hengenvaarallisissa tilanteissa päiväannosta voidaan nostaa 200 mg:aan/painokilo seuraten samalla tarkasti munuaisten toimintaa erityisesti 0–7 päivän ikäisillä vastasyntyneillä, koska munuaiset eivät tällöin vielä toimi täysimääräisesti

Keskokset

Suosittelun annos on 50 mg/kg/päivä jaettuna 2–4 annokseen (12–6 tunnin välein). Tätä enimmäisannosta ei saa ylittää, koska munuaiset eivät vielä ole täysin kehittyneet.

Iäkkäät henkilöt

Jos munuaisten ja maksan toiminta on normaalia, annostusta ei tarvitse muuttaa.

Muita erityissuosituksia

Tippuri

Tippurin hoitoon yhtenä injektiona (lihakseen tai laskimoon) 0,5–1 g kefotaksiimia. Komplisoituneissa infektioissa on kiinnitettävä huomiota saatavilla oleviin virallisiin ohjeisiin. Kuppa on suljettava pois ennen hoidon alkua.

Bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus

Aikuiset: Päiväannos 9–12 g kefotaksiimia samankokoisiin annoksiin jaettuna 6–8 tunnin välein (3 g:n annos 3–4 kertaa päivässä).

Lapset: 150–200 mg/kg/päivä samankokoisiin annoksiin jaettuna 6–8 tunnin välein.

Vastasyntyneet: 0–7 päivän ikäiset: 50 mg/kg 12 tunnin välein, 7–28 päivän ikäiset: 50 mg/kg 8 tunnin välein.

Perioperatiivinen profylaksi

1–2 g yhtenä annoksena niin lähellä leikkauksen alkua kuin mahdollista. Jos leikkaus kestää yli 90 minuuttia, tulee antaa lisäannos ennaltaehkäisevää antibioottia.

Vatsansisäiset infektiot

Vatsansisäisiä infektioita tulee hoitaa kefotaksiimilla yhdessä muiden, anaerobisiin bakteereihin tehoavien antibioottien kanssa.

Annos munuaisten toiminnan ollessa heikentynyt

Aikuisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 5 ml/min, alkuannos on sama kuin suositeltu annos, mutta ylläpitoannos tulee laskea puoleen ilman annosvälin muuttamista. Tarvittava annos voidaan määrittää verikokein.

Annostus dialyysissä tai peritoneaalidialyysissä

Hemodialyysi- tai peritoneaalidialyysipotilailla useimpien infektioiden tehokkaaseen hoitoon riittää laskimonsisäisenä injektiona 0,5–2 g kunkin dialyysihoidon lopussa. Tämä toistetaan 24 tunnin välein.

Hoidon kesto

Kefotaksiimihoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja se vaihtelee bakteriologisten muutosten mukaan. Kefotaksiimin antoa tulee jatkaa, kunnes oireet ovat hävinneet tai kun on saatu osoitus bakteerien häviämisestä. Vähintään kymmenen päivän hoito on välttämätön infektiossa, jotka on aiheuttanut *streptococcus pyogenes* (parenteraalinen hoito voidaan vaihtaa soveltuvaan oraaliseen hoitoon ennen kymmenen päivän ajanjakson päättymistä).

Antotapa

Laskimonsisäinen infuusio

Infektoriskien välttämiseksi infuusioliuoksen valmistaminen tulee suorittaa tarkoissa aseptisissä olosuhteissa. Infuusiota ei saa lykätä liuoksen valmistamisen jälkeen.

Lyhyt laskimonsisäinen infuusio: Valmistuksen jälkeen liuosta annetaan 20 minuutin ajan.

Pitkä laskimonsisäinen infuusio: Valmistuksen jälkeen liuosta annetaan 50–60 minuutin ajan.

Laskimonsisäinen injektio

Jaksottaisissa laskimonsisäisissä injektioissa liuosta injektoidaan 3–5 minuutin ajan. Markkinoille tulon jälkeen tapahtuneessa tarkkailussa on raportoitu mahdollisesti hengenvaarallisista rytmihäiriöistä hyvin harvoilla potilailla, jotka olivat saaneet kefotaksiimia nopeasti laskimonsisäisesti keskuslaskimokatetrin kautta.

Lihaksensisäinen injektio

Lihaksensisäinen antotapa on rajoitettu poikkeuksellisiin klinisiin tilanteisiin (esim. tippuri). Se ei sovellu vaikeisiin infektoihin ja sen käyttöä tulee edeltää riskien ja hyötyjen arviointi. On suositeltavaa, että unilateraalisesti injektoidaan enintään 4 ml. Jos päiväannos ylittää 2 g kefotaksiimia tai jos kefotaksiimia injektoidaan useammin kuin kaksi kertaa päivässä, suositellaan laskimonsisäistä antotapaa. Jos on kyse vaikeasta infektiosta, ei lihaksensisäistä injektiota suositella.

Liuos tulee antaa syvässä lihaksensisäisenä injektiona. Lidokaiinia sisältäviä liuoksia ei saa antaa laskimoon. Lidokaiiniin sekoitettua kefotaksiimia ei saa antaa lapsille ensimmäisen elinvuoden aikana. Valitun lidokaiinia sisältävän lääkevalmisteen tuotetiedot täytyy ottaa huomioon.

Lääkevalmisteen valmistamista ja laimentamista ennen sen antamista koskevat ohjeet, ks. kohta 6.6. Kefotaksiimia ja aminoglykosidejä ei saa sekoittaa samaan injektioruiskuun tai perfuusionesteeseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kefalosporiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi, välitön ja/tai vaikea yliherkkyysreaktio penisilliinille tai muille beetalaktaamiantibiooteille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muidenkin antibioottien, myös kefotaksiimin käyttö varsinkin pitkäaikaisesti saattaa aiheuttaa ei-herkkien organismien liiallista kasvua. Potilaan kunnan toistuva arviointi on erittäin tärkeää. Jos hoidon aikana ilmenee superinfektio, on ryhdyttävä vastaaviin toimenpiteisiin.

• Anafylaktiset reaktiot

Vakavia, muun muassa kuolemaanjohtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu kefotaksiimia saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Jos yliherkkyysreaktio ilmenee, hoito täytyy lopettaa.

Koska ristiallergiaa esiintyy penisilliinien ja kefalosporiinien välillä, viimeksi mainittua tulee käyttää varovaisuutta noudattaen penisilliinille herkkillä ihmisillä (vasta-aiheet, ks. kohta 4.3).

• Vakavat rakkulareaktiot

Kefotaksiimin yhteydessä on raportoitu vakavista ihon rakkulareaktioista kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä tai toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa ottamaan ennen hoidon jatkamista heti yhteyttä lääkäriin, jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita ilmenee.

• *Clostridium difficile* -assosioitunut sairaus (esim. pseudomembranoottinen koliitti)

Ripuli, erityisesti jos sen on vaikea ja/tai pysyvä ja ilmenee hoidon aikana tai ensimmäisinä viikkoina hoidon jälkeen, saattaa olla oire *Clostridium difficile* -assosioituneesta sairaudesta (CDAD). CDAD:n vaikeus voi ulottua lievästä hengenvaaralliseen, ja sen vaikein muoto on pseudomembranoottinen koliitti.

Tämän harvinaisen, mutta mahdollisesti kuolemaan johtavan tilan diagnoosi voidaan varmistaa endoskopialla ja/tai histologialla.

On tärkeää ottaa huomioon tämä diagnoosi potilailla, joilla on ripulia kefotaksiimin antamisen aikana tai sen jälkeen.

Jos epäillään pseudomembranoottista koliittia, kefotaksiimin käyttö on lopetettava välittömästi ja aloitettava viipymättä soveltuva erityisantibioottiterapia.

Clostridium difficile -assosioitunutta sairautta voi edistää fekaali tukos.

Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

• Hematologiset reaktiot

Leukopenia, neutropenia ja harvemmin agranulosytoosi voivat kehittyä kefotaksiimihoidon aikana, erityisesti jos hoito jatkuu pitemmän aikaa. Kauemmin kuin 7–10 päivää kestävien hoitajaksojen aikana tulee veren valkosolujen määrää tarkkailla ja hoito lopettaa, jos neutropeniaa ilmenee. On raportoitu muutamista eosinofilia- ja trombosytopeniatapauksista, jotka palautuivat nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen. Hemolyyttisen anemian tapauksista on myös raportoitu (ks. kohta 4.8).

- Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostus tulee mukauttaa lasketun kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava, jos kefotaksiimia annetaan yhdessä aminoglykosidien, probenesidi tai muiden nefrotoksisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Munuaisten toimintaa on valvottava näillä potilailla, iäkkäämmillä henkilöillä ja henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on aiemmin ollut heikentynyt.

- Neurotoksisuus

Korkeiden beetalaktaamiantibiottiannosten, esimerkiksi kefotaksiimin, antaminen erityisesti potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, saattaa johtaa enkefalopatiaan (esim. tajunnan hämärtyminen, epänormaali liikkeet ja kouristukset) (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee neuvoa ottamaan ennen hoidon jatkamista heti yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia reaktioita ilmenee.

- Kefotaksiimin käyttö endokardiitin hoitoon tulisi rajoittaa potilaisiin, joiden tiedetään olevan penisilliinille allergisia (ei tyyppi 1). Kefotaksiimia tulisi käyttää yhdessä muiden soveltuvien antibakteeristen aineiden kanssa, koska sen antibakteerinen kirjo on rajallinen.

- Antamiseen liittyvät varoimet

Markkinoille tulon jälkeen tapahtuneessa tarkkailussa on raportoitu mahdollisesti hengenvaarallisista rytmihäiriöistä hyvin harvoilla potilailla, jotka olivat saaneet kefotaksiimia nopeasti laskimonsisäisesti keskuslaskimokatetrin kautta. Injektiota tai infuusiota koskevia aikasuosituksia tulee noudattaa (ks. kohta 4.2).

- Vaikutukset laboratoriokeisiin

Kuten muidenkin kefalosporiinien yhteydessä, myös muutamilla kefotaksiimilla hoidetuilla potilailla Coombsin testi on ollut positiivinen. Tämä ilmiö voi haitata veren ristikoetta.

Virtsan glukoosikokeet ei-spesifisillä laimentavilla aineilla voivat tuottaa vääriä positiivisia tuloksia. Tätä ilmiötä ei havaita, jos käytetään glukoosioksidaasin erikoismenetelmää.

Tässä lääkevalmisteesta 1 000 mg:n annos sisältää 2,1 mmol (tai 48 mg) natriumia ja 2 000 mg:n annos 4,2 mmol (tai 96 mg) natriumia, joka vastaa 2,4 %:a ja 4,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä täytyy ottaa huomioon, jos potilas on vähänatriumisella ruokavaliolla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- *Urikosuurinen lääkeaine:* Probenesidi häiritsee Kefotaksiimin siirtymistä munuaisjohtimissa, mikä lisää kefotaksiimin altistusta noin 2-kertaiseksi ja vähentää munuaisten puhdistumista noin puoleen terapeuttisissa annoksissa. Kefotaksiimin suuren terapeuttisen indeksin vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi olla tarpeen muuttaa annostusta (ks. kohta 4.4 ja 4.2)
- *Aminoglykosidit, diureetit:* Kuten muutkin kefalosporiinit, kefotaksiimi voi vahvistaa aminoglykosidien tai tehokkaiden diureettien (esim. furosemidit) kaltaisten nefrotoksisten lääkkeiden nefrotoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa täytyy valvoa (ks. kohta 4.4).
- *Bakteriostaattiset antibiootit:* Cefotaxim MIP Pharma -valmistetta ei saa käyttää yhdessä bakteriostaattisten antibioottien (esim. tetrasykliinit, erytromysiini ja kloramfenikoli) kanssa mahdollisen antagonistisen vaikutuksen vuoksi.
- *Muita yhteisvaikutuksen muotoja:* Kuten muidenkin kefalosporiinien yhteydessä, myös muutamilla kefotaksiimilla hoidetuilla potilailla Coombsin testi on ollut positiivinen. Tämä ilmiö voi haitata veren ristikoetta. Väärä positiivinen reaktio glukoosiin voi aiheutua laimentavilla aineilla (esim. Fehlingin liuoksella) mutta ei käytettäessä erityisiä entsyymipohjaisia kokeita (glukoosioksidaasimenetelmät).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kefotaksiimin turvallisuutta ei ole varmistettu ihmisillä raskauden aikana.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Raskaana olevilla naisilla ei kuitenkaan ole tehty riittäviä ja hyvin valvottuja tutkimuksia.

Kefotaksiimi läpäisee istukkaesteen. Siksi kefotaksiimia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Kefotaksiimi erittyy ihmisen rintamaitoon.

Rintaruokittavan imeväisen fysiologiseen suolistoflooraan kohdistuvia vaikutuksia, jotka johtavat ripuliin, hiivamaisten sienten kolonisaatioon ja imeväisen herkistymiseen, ei voida sulkea pois.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.1

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole näyttöä siitä, että kefotaksiimi suoraan heikentäisi ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

Korkeiden kefotaksiimiannosten antaminen erityisesti potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, saattaa aiheuttaa enkefalopatiaa (esim. tajunnan hämärtyminen, epänormaalit liikkeet ja kouristukset) (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, jos tällaisia oireita ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheys	Hyvin yleinen (≥1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
Infektiot			Superinfektiot (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos		Leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia	Neutropenia, agranulosytoosi (ks. kohta 4.4), hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä		Jarisch-Herxheimerin reaktiot	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema, bronkospasmi, anafylaktinen sokki.
Hermosto		Kouristukset (ks. kohta 4.4)	Päänsärky, huimaus, enkefalopatia (esim. tajunnan hämärtyminen, epänormaalit liikkeet) (ks. kohta 4.4)
Sydän			Rytmihäiriöt keskuslaskimokatetrin kautta tapahtuneen kefotaksiimin nopean bolusinfuusion jälkeen
Ruoansulatuselimistö		Ripuli	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi		Maksaentsyymien (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT ja/tai alkalinen fosfataasi) ja/tai bilirubiinin nousu	Hepatiitti* (joskus keltataudin kanssa)
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, nokkosrokko	Monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä,

Esiintymistiheys	Hyvin yleinen (≥1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
			toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten toiminnan heikentyminen / kreatiniinin lisääntyminen (erityisesti jos määrätty yhdessä aminoglykosidien kanssa)	Interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	IM-formulointi: kipu injektiokohdassa	Kuume, tulehdusreaktiot injektiokohdassa, esimerkiksi flebiitti/tromboflebiitti	IM-formulointi (koska liuos sisältää lidokaiinia): systeemiset reaktiot lidokaiiniin

* markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus

Jarisch-Herxheimerin reaktio

Borrelioosin hoidossa saattaa hoidon ensimmäisten päivien aikana kehittyä Jarisch-Herxheimerin reaktio.

Yhden tai useamman seuraavan oireen ilmenemisestä on raportoitu useita viikkoja kestäneen borrelioosihoidon jälkeen: ihottuma, kutina, kuume, leukopenia, maksaentsyymien lisääntyminen, hengitysvaikeudet, nivelvaivat.

Maksa ja sappi

Maksaentsyymien (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT ja/tai alkalinen fosfataasi) ja/tai bilirubiinin lisääntymistä on havaittu. Nämä laboratoriotestien poikkeavuudet saattavat harvoissa tapauksissa ylittää kaksinkertaisesti normaaliarvojen ylärajan ja saada aikaan maksavaurion, joka on tavallisesti kolestaattinen ja useimmiten oireeton.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet voivat muistuttaa haittavaikutusten oireita.

Palautuvan enkefalopatian riski on olemassa tapauksissa, joissa annetaan korkeita annoksia beetalaktaamiantibiootteja, esimerkiksi kefotaksiimia.

Yliannostuksen tapauksessa kefotaksiimin käyttö täytyy keskeyttää ja on aloitettava tukihoido, johon kuuluvat toimenpiteet kehosta poistumisen nopeuttamiseksi ja haittavaikutusten (esim. kouristukset) symptomaattinen hoito.

Mitään erityistä vastalääkettä ei ole. Seerumin kefotaksiimitasoja voidaan alentaa hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kolmannen polven kefalosporiini, ATC-koodi: J01DD01

Vaikutusmekanismi

Kefotaksiimin bakterisidinen vaikutus johtuu bakteerin soluseinän synteesin estosta (kasvuajan aikana), jonka aiheuttaa penisilliiniä sitovan proteiinin (PBP) kuten transpeptidaasin esto.

Resistenssimekanismi

Resistenssi kefotaksiimille voi aiheutua seuraavista mekanismeista:

- Beetalaktamaasien aiheuttama inaktivaatio. Kefotaksiimin voivat hydrolysoida tietyt beetalaktamaasit, erityisesti laajakirjoiset beetalaktamaasit, joita löydetään lajeista *Escherichia coli* tai *Klebsiella pneumoniae*, tai kromosomaalisesti koodatusti indusoituvat tai konstitutiiviset AmpC-tyypin beetalaktamaasit, joita voidaan löytää lajista *Enterobacter cloacae*. Siksi indusoituvien, kromosomaalisesti koodattujen AmpC-beetalaktamaasien patogeenien aiheuttamia infektioita ei tule hoitaa kefotaksiimilla myöskään osoitetun *in-vitro*-herkkyyden tapauksessa, sillä riskinä on sellaisten mutanttien valikoituminen, joilla on konstitutiivinen, derepressoitu AmpC-beetalaktamaasi-ilmaisu.
- Vähentynyt PBP-affiniteetti kefotaksiimille. Pneumokokkien ja muiden streptokokkien hankittu resistenssi on aiheutunut jo olemassa olevien penisilliiniä sitovien proteiinien modifikaatioista mutaatioprosessin seurauksena. Sen sijaan metisilliinille (oksailliini) resistentin *stafylokokin* tapauksessa vähentyneellä kefotaksiimifiniteetillä varustetun lisä-PBP:n luominen aiheuttaa resistenssin.
- Riittämätön kefotaksiimin tunkeutuminen gramnegatiivisten bakteerien ulomman soluseinän läpi, minkä seurauksena PBP:n esto on riittämätön.
- Kuljetusmekanismi (ulosvirtauspumppu), joka pystyy aktiivisesti kuljettamaan ketotaksiimin ulos solusta. Täydellinen kefotaksiimin ristiresistenssi ilmenee keftriaksonin ja erityisesti muiden penisilliinien ja kefalosporiinien kanssa.

Rajat

Seuraavat minimaaliset estävät pitoisuudet on määritelty herkille ja resistenteille bakteereille: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) -rajat (01.01.2019):

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{KA}	huom. ¹	huom. ¹
<i>Streptococcus</i> (ryhmä A, B, C, G)	huom. ²	huom. ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 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> ³	≤ 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 (ei lajikohtaiset) rajat***	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

KA = korkea altistus / suuri annos vain *S. aureus* (suuri annos vähintään 3 x 2 g annettaessa laskimoon)

- 1 Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään kefoksiitiinierkkydestä lukuun ottamatta kefiksiimiä, keftatsidiinia, keftatsidiimi-avibaktaamia, keftibuteenia, ja keftolotsaani-tatsobaktaamia, joilla ei ole raja-arvoja eikä niitä saa käyttää stafylokokki-infektioissa.
- 2 *Streptococcus*-ryhmien A, B, C, ja G:n altuus kefalosporiineille päätellään bentsyyliipenisilliinierkkydestä.
- 3 Ei-herkät isolaatit ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaisen isolaattien tunnistaminen ja mikrobi lääkeherkkyyden testaus tulos on vahvistettava ja isolaatti lähetettävä vertailu laboratorioon.

Herkkyyys

Valittujen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja eri aikoina. Siksi paikalliset tiedot resistenssistä ovat toivottavia erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Jos kefotaksiimin teho on kyseenalainen resistenssin paikallisen esiintyvyyden vuoksi, hoitoa valittaessa on kysyttävä asiantuntijan neuvoa. Erityisesti vaikeiden infektioiden tai hoidon epäonnistumisen tapauksessa on teetettävä mikrobiologinen diagnoosi ja bakteerin ja sen herkkyyden verifiointi.

Yleensä herkkät lajit
Grampositiiviset aerobit <i>Staphylococcus aureus</i> (herkkä metisilliinille)

<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (sis. penisilliinille resistenttejä lajeja) <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegatiiviset aerobit <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> [%]
Lajit, joissa hankittu resistenssi saattaa tuottaa ongelmia
Grampositiiviset aerobit <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gramnegatiiviset aerobit <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{#%} <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobit <i>Bacteroides fragilis</i>
Luontaisesti resistentit lajit
Grampositiiviset aerobit <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (resistentti metisilliinille)
Gramnegatiiviset aerobit <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobit <i>Clostridium difficile</i>
Muut <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>

⁺ Ainakin yhdellä alueella resistenssiaste on > 50 %.

[#] Teho-osastoilla resistenssiaste on 10 %.

[%] Laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) tuottavat lajit ovat aina resistenttejä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Cefotaxim MIP Pharma on tarkoitettu parenteraaliseen käyttöön. Keskimääräiset huippupitoisuudet 5 minuuttia laskimonsisäisen annon jälkeen ovat noin 81–102 mg/l annoksen ollessa 1 g kefotaksiimia, ja 8 minuutin kuluttua noin 167–214 mg/l annoksen ollessa 2 g kefotaksiimia. Lihaksensisäinen

injektio tuottaa 30 minuutin kuluttua keskimääräisen plasmapitoisuuden huipun 20 mg/l annoksen ollessa 1 g.

Jakautuminen

Kefotaksiimi kulkeutuu hyvin eri aitioihin. Lääketaso, joka ylittää yleisimpien patogeenien vähimmäisestotasot, voidaan saavuttaa nopeasti. Serebrospinaaliset neste-pitoisuudet ovat alhaisia, kun aivokalvot eivät ole tulehtuneita, mutta kefotaksiimi yleensä läpäisee veri-aivoesteen herkän patogeenin MIC:n yläpuolisilla tasoilla, jos aivokalvot ovat tulehtuneet (3–30 µg/ml). Useimpia gramnegatiivisia bakteereja estävät kefotaksiimipitoisuudet (0,2–5,4 µg/ml) saavutetaan märkäisissä ysköksissä, bronkuseritteissä ja pleuraalisessa nesteessä 1 tai 2 g:n annosten jälkeen. Todennäköisesti tehokkaita pitoisuuksia useimpia herkkiä organismeja vastaan saavutetaan hoitoannosten jälkeen naisten sukuelimissä, keskikorvaefuusioissa, prostatakudoksessa, interstitiaalisessa nesteessä, peritoneaalisessa nesteessä ja sappirakon seinämässä. Korkeita kefotaksiimin ja O-desasetyyli-kefotaksiimin pitoisuuksia saavutetaan sapessa. Kefotaksiimi läpäisee istukan ja saavuttaa korkeita pitoisuuksia sikiönesteessä ja kudoksissa (jopa 6 mg/kg). Pieniä määriä kefotaksiimia erittyy rintamaitoon.

Kefotaksiimin proteiinisidonnaisuus on noin 25–40 %.

Kefotaksiimin todettavissa oleva jakautumismäärä on 21–37 litraa 30 minuuttia kestävän 1 g:n laskimonsisäisen infuusion jälkeen.

Biotransformaatio

Kefotaksiimi metabolisoituu osittain ihmisen kehossa. Noin 15–25 % parenteraalisesta annoksesta metabolisoituu O-desasetyyli-kefotaksiimi-metaboliittiin, jolla on myös antibioottisia ominaisuuksia.

Eliminaatio

Kefotaksiimi ja O-desasetyyli-kefotaksiimi-metaboliitti eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta. Vain pieni määrä (2 %) kefotaksiimia erittyy sappeen. Kuuden tunnin aikana kerätystä virtsassa 40–60 % annetusta kefotaksiimiannoksesta löytyy muuttumattomana kefotaksiiminä ja 20 % löytyy O-desasetyyli-kefotaksiiminä. Radioaktiivisesti merkityn kefotaksiimin antamisen jälkeen yli 80 % voidaan löytää virtsasta; 50–60 % tästä osuudesta on muuttumatonta kefotaksiimia ja loppuosa sisältää metaboliitteja.

Kefotaksiimin kokonaispuhdistuma on 240–390 ml/min ja renaalipuhdistuma on 130–150 ml/min. Kefotaksiimin ja O-desasetyyli-kefotaksiimi-metaboliitin seerumin puoliintumisaikat ovat tavallisesti n. 50–80 ja 90 minuuttia. Iäkkäillä henkilöillä kefotaksiimin seerumin puoliintumisaika on 120–150 minuuttia.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt (kreatiiniinipuhdistuma 3–10 ml/min), kefotaksiimin seerumin puoliintumisaika voi pidentyä 2,5–3,6 tuntiin.

Kertymistä ei tapahdu, kun potilaalle annetaan 1 000 mg:n laskimonsisäinen annos tai 500 mg:n lihaksensisäinen annos 10 tai 14 vuorokauden ajan.

Vastasyntyneillä farmakokinetiikkaan vaikuttavat raskausaika ja kronologinen ikä, jolloin puoliintumisaika on pidempi samanikäisillä keskosilla ja vastasyntyneillä, joiden syntymäpaino on alhainen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kefotaksiimi läpäisee istukan. Synnytyksen aikana annetun laskimonsisäisen 1 g:n kefotaksiimiannoksen jälkeen napanuoran seerumissa mitattu arvo oli 14 µg/ml ensimmäisten 90 minuutin aikana lääkkeen antamisen jälkeen. Arvo laski suunnilleen lukemaan 2,5 µg/ml toisen tunnin lopussa lääkkeen antamisen jälkeen. Amnioottisessa nesteessä korkein pitoisuus 6,9 µg/ml mitattiin 3–4 tunnin jälkeen. Tämä arvo ylittää useimpien gramnegatiivisten bakteerien MIC-arvot.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kefotaksiimia ei saa sekoittaa muiden antibioottien kanssa samaan injektioruiskuun tai infuusioliuokseen. Tämä koskee erityisesti aminoglykosideja. Jos sekä kefotaksiimia että aminoglykosideja on tarkoitus antaa, on nämä lääkevalmisteet annettava erikseen eri kohtiin. Kefotaksiimia ei saa luottaa nesteisiin, joiden pH-arvo on yli 7,5, esim. natriumbikarbonaattiin.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttövalmiin liuoksen kesto aika

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysiologinen stabiilius on osoitettu 3 tuntia 25 °C:ssa ja 6 tuntia 2-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen, ellei avaamis-/laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiin lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

15 ml:n väritön lasinen injektio pullo (tyyppi I), jossa on bromobutyylikumitulppa ja vetäisykorkki.

Pakkauskoot: Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat luottimet soveltuvat liuoksen valmistamiseen: esim. injektiovesi, 5-prosenttinen glukosiliuos, fysiologinen natriumkloridiliuos (0,9 %) ja 1-prosenttinen lidokaiiniliuos.

Kuten kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet, käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasmuodostuksen ja värimuutosten varalta ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta, väriltään hieman kellertävää eikä siinä käytännössä ole hiukkasia.

Laskimonsisäinen infuusio

1 g kefotaksiimia liotetaan 40–50 millilitraan soveltuvaa nestettä.

2 g kefotaksiimia liotetaan 100 millilitraan soveltuvaa nestettä.

Laskimonsisäinen injektio

Laskimonsisäistä injektio ta varten 1 g kefotaksiimia liotetaan 4 millilitraan injektiovetä, 2 g kefotaksiimia liotetaan 10 millilitraan injektiovetä.

Lihaksensisäinen injektio

Lihaksensisäistä antoa varten 1 g kefotaksiimia liotetaan 4 millilitraan injektiovetä. Injektion aiheuttaman kivun estämiseksi voidaan vaihtoehtoisesti käyttää 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta (vain aikuisille). Lidokaiiniliuoksia ei saa antaa laskimoon. Valitun lidokaiinia sisältävän liuoksen tuotetiedot täytyy ottaa huomioon.

Vain kertakäyttöön. Ylimääräinen liuos on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

D-66440 Blieskastel

Saksa

Puhelin +49 (0) 6894 9609 0

Faksi +49 (0) 6894 9609 355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 g: 30567

2 g: 30568

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.09.2013 / 31.08.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.04.2019