

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefotaxim Navamedic pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefotaksimnatrium tilsvarende cefotaksim 0,5 g

Cefotaksimnatrium tilsvarende cefotaksim 1 g

Cefotaksimnatrium tilsvarende cefotaksim 2 g.

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt eller svakt gult hygroskopisk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlige infeksjoner forårsaket av cefotaksimfølsomme bakterier:

Infeksjoner opprinnelig fra lunger, urinveier eller tarm.

Bakteriell pneumoni

Øvre urinveisinfeksjoner.

Akutt bakteriell meningitt.

Intraabdominale infeksjoner.

Hud- og bløtdelsinfeksjoner.

Genitale infeksjoner forårsaket av gonokokker.

Preoperativ profylakse ved kolorektal kirurgi.

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler bør også følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Gis vanligvis intravenøst, men intramuskulær administrering kan også anvendes.

Resistensbestemmelse bør foreligge.

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).

Barn: 50-100 mg/kg pr. døgn i oppdelte doser med 12-(6) timers intervall. Ved livstruende infeksjoner opptil 150-200 mg/kg pr. døgn. For premature og nyfødte anbefales ikke å overstige 50 mg/kg pr. døgn.

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

Preoperativ profylakse ved kolorektal kirurgi: 1 – 2 g som en enkeltdose så nært opptil start av inngrepet som mulig og i kombinasjon med et egnet middel virksomt mot anaerobe bakterier. Hvis operasjonen overkrider 90 minutter bør det gis en ekstra dose antibiotika profylaktisk.

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

Ved nedsatt nyrefunksjon: Dosen halveres uten endring av doseintervall når kreatininclearance er lavere enn 20 ml/ minutt.

Hemodialyse: Halveringstiden i serum fordobles hos dialysepasienter. Det anbefales å gi cefotaksim ved slutten av dialyseperioden og kun én gang pr. døgn mellomdialyseperiodene.

Intravenøs administrasjon (injeksjon eller infusjon):

Ved intermitterende i.v. injeksjoner må oppløsningen injiseres over en periode på 3-5 minutter. 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.

Cefotaksim og aminoglykosider må ikke blandes i samme sprøyte eller infusjonsvæske.

For instruksjoner vedrørende bruk og håndtering se pkt.6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor cefalosporiner
- Overfølsomhet overfor cefotaksim eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene i Cefotaxim Navamedic

Allergiske kryssreaksjoner kan forekomme mellom penicilliner og cefalosporiner (se pkt 4.4).

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.

- 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 bulløse reaksjoner

Tilfeller med alvorlige bulløse hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert med cefotaksim (se pkt 4.8). Pasientene bør rådes til å kontakte legen sin umiddelbart før de fortsetter behandlingen dersom hud- og/eller bindevevsreaksjoner forekommer.

- *Clostridium 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 *Clostridium 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.

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

- Hematologiske reaksjoner

Leukopeni, neutropeni, og mer sjeldent 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 eller andre nefrotoksiske legemidler (se pkt. 4.5). Nyrefunksjonen må overvåkes hos disse pasientene, hos eldre og hos de som allerede har nedsatt nyrefunksjon.

- Nevrotoksisitet

Høye doser 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).

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).

- 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/g. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid

Probenecid forstyrrer den tubulære sekresjonen av cefalosporiner og gir dermed forsinket utskillelse og økte plasmakonsentrasjoner. 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.).

4.6 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.

Cefotaxim 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

Det er ingen bevis for at cefotaksim direkte nedsetter evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Høye doser cefotaksim, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, 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 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 vanlig (≥1/10)	Vanlige (≥1/10 til <1/100)	Mindre vanlige (≥1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥1/10000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10000)	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			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 (f.eks. nedsatt bevissthet, unormale bevegelser) (Se pkt 4.4)
Hjertesykdommer						Arytmier etter rask bolus infusjon gjennom sentralt venekateter
Gastro-Intestinale sykdommer			Diaré			Kvalme, oppkast, magesmerte 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			Hepatt * (Noen ganger med gulsott)
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett Pruritus Urtikaria			Erythema multiforme Steven-Johnson syndrom Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon/ Økning av kreatinin (spesielt ved bruk sammen med aminoglykosider)			Interstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte på injeksjonsstedet (for i.m reaksjoner)		Feber Inflammasjonsreaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert flebitt/tromboflebitt			Systemiske reaksjoner overfor lidokain (kun for i.m. injeksjoner da oppløsningen inneholder lidokain).

**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.

Leverysykdommer

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.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding

4.9 Overdosering

Symptomer ved overdose er tilsvarende profilen for bivirkninger.

Det er risiko for reversibel encefalopati ved administrering av for høye doser med β -laktamantibiotika inkludert cefotaksim.

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. Serumnivåene av cefotaksim kan reduseres med hemodialyse eller peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC-kode: J01D D01

Farmakoterapeutisk gruppe: Tredje generasjons cefalosporiner.

Virkningsmekanisme: Baktericid virkning ved å hemme bakterienes celleveggsyntese. God stabilitet overfor de fleste betalaktamaser.

Grenseverdier:

I henhold til NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) ble det i 1999 definert følgende grenseverdier for cefotaxim:

- Enterobakterier: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ følsom, $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistent
- *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp.: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ følsom, $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistent
- *Staphylococcus* spp.: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ følsom, $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistent
- *Haemophilus* spp.: $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ følsom
- *Neisseria gonorrhoeae*: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ følsom
- *Streptococcus pneumoniae*: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ følsom, $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ resistent
- *Streptococcus* spp. unntatt *S. pneumoniae*: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ følsom, $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ resistent

Kryssresistens forekommer mellom betalaktamantibiotika (penicillin og cefalosporiner).

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)

12,7 %

Streptococcus pneumoniae *

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.

Penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* er i varierende grad kryssresistente overfor cefalosporiner som cefotaxim.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter i.v. injeksjon av 1 g i løpet av 5 minutter er plasmakonsentrasjonen 100 $\mu\text{g/ml}$ etter 5 minutter. Maksimal plasmakonsentrasjon etter i.m. injeksjon av samme dose (1 g) er 20-30 $\mu\text{g/ml}$ etter ½ time.

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

Distribusjonsvolumet er 0,3 l/kg.

Proteinbindingen i plasma er 25 til 40 %, hovedsakelig til albumin.

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

Gir terapeutiske konsentrasjoner i de fleste vev og vevsvæsker. Overgang i cerebrospinalvæske ved betente meninger.

Cefotaxim passerer placenta. Etter intravenøs administrasjon av 1 g cefotaxim under fødselen ble det målt verdier på 14 $\mu\text{g/ml}$ i navlestrengen i de første 90 minuttene. Denne falt til 2,5 $\mu\text{g/ml}$ 2 timer etter administrasjon. I fostervannet ble den høyeste konsentrasjonen på 6,9 $\mu\text{g/ml}$ målt etter 3 til 4 timer. Dette er høyere enn MIC verdien for de fleste Gram negative bakterier.

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 Fortegnelse over 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 butylgummi og aluminium-forsegling.

Pakning: 0,5 g x 10 hetteglass
1 g x 10 hetteglass
2 g x10 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. Injiseres langsomt i løpet av 3-5 minutter.

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

I.m. injeksjon: Som i.v. injeksjon. Kan også oppløses i lidokainhydroklorid 0,5-1% (bare ved i.m. administrering). Injeksjonen må settes dypt glutealt. Cefotaksim er lokalirriterende og bør derfor bare unntaksvis gis intramuskulært.

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

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

2002-06-26/2007-06-26

10. OPPDATERINGSDATO

07.04.2021