

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefotaxime Swyssi 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g cefotaxímu (vo forme sodnej soli cefotaxímu).

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden gram Cefotaxime Swyssi obsahuje približne 48 mg (2,09 mmol) sodíka, pozri časť 4.4.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až bledožltý prášok bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefotaxím je indikovaný na liečbu nasledujúcich závažných infekcií spôsobených baktériami citlivými na cefotaxím (pozri časť 5.1):

- infekcie dolných dýchacích ciest,
- infekcie obličiek a horných močových ciest,
- infekcie kože a mäkkých tkanív,
- infekcie kostí alebo kĺbov,
- infekcie pohlavných orgánov vrátane gonorey,
- brušné infekcie (vrátane peritonitídy),
- meningitída,
- borelióza (najmä II. a III. štádium),
- endokarditída,
- bakteriémie spojená s vyššie uvedenými infekciami alebo podozrenie na ňu.

Profylaxia:

Perioperačná profylaxia pri zvýšenom riziku infekcie u pacienta.

Pri používaní cefotaxímu sa majú zohľadniť oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antimikrobiálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie a spôsob podávania závisí od závažnosti infekcie, citlivosti patogénu a zdravotného stavu pacienta.

Klinické skúsenosti ukazujú, že pri závažných a komplikovaných infekciách sa má cefotaxím podávať intravenózne.

Dospelí a dospelievajúci vo veku od 12 rokov

Dospelým a dospelievajúcim vo veku od 12 rokov sa zvyčajne podáva 1 až 2 g cefotaxímu každých 12 hodín.

V závažných prípadoch sa denná dávka môže zvýšiť na 12 g. Vyššie denné dávky sa musia rozdeliť na najmenej 3 až 4 jednorazové dávky v intervaloch 8 alebo 6 hodín.

Nasledujúca tabuľka sa môže použiť ako návod na dávkovanie:

Závažnosť infekcie	Jednorazová dávka cefotaxímu	Dávkovací interval	Denná dávka cefotaxímu
Nekomplikované infekcie	1 g	12 hodín	2 g
Stredne závažné infekcie	1-2 g	12 hodín	2-4 g
Závažné infekcie	2-3 g	6-8 hodín	6-12 g

Pediatrická populácia

Dospelievajúci a deti vo veku od 12 rokov dostávajú rovnakú dávku ako dospelí.

Dojčatám a deťom vo veku do 12 rokov sa podáva 50 až 100 mg cefotaxímu (najviac 150 mg) na kilogram telesnej hmotnosti denne, v závislosti od závažnosti infekcie, rozdelených do rovnakých jednorazových dávok podávaných v 12 (až 6) hodinových intervaloch. V individuálnych prípadoch - najmä v život ohrozujúcich situáciách - môže byť potrebné zvýšiť dennú dávku na 200 mg cefotaxímu na kilogram telesnej hmotnosti.

Jednorazová dávka nemá presiahnuť 2 g.

Predčasne narodené deti

U predčasne narodených detí je potrebné vziať do úvahy nevyvinutý renálny klírens.

Dávky cefotaxímu 50 mg/kg/deň sa nesmú presiahnuť.

Osobitné odporúčania pre dávkovanie

Gonorea

Na liečbu gonorey u dospelých sa podáva 0,5 g cefotaxímu intramuskulárne ako jednorazová dávka. V prípade menej citlivých zárodkov môže byť potrebné zvýšenie dávky. Pred začatím liečby je potrebné vylúčiť ochorenie syfilisom.

Perioperačná profylaxia infekcií

Na perioperačnú profylaxiu infekcií sa odporúča podať 1 až 2 g cefotaxímu 30 až 60 minút pred začiatkom operácie. V závislosti od rizika infekcie sa môže rovnaká dávka podať opakovane.

Lymfická borelióza

Podáva sa denná dávka 6 g cefotaxímu (počas 14 až 21 dní). Denná dávka sa zvyčajne rozdelila na 3 rozdelené dávky (2 g cefotaxímu 3-krát denne), ale v osobitných prípadoch sa podávala aj v 2 rozdelených dávkach (3 g cefotaxímu 2-krát denne). Tieto odporúčania dávkovania nie sú založené na kontrolovaných klinických štúdiách, ale na pozorovaniach jednotlivých prípadov.

Kombinovaná liečba

Kombinovaná liečba cefotaxímom s aminoglykozidmi je indikovaná pri absencii vyšetrenia citlivosti patogénu na antibiotikum pri závažných, život ohrozujúcich infekciách. V prípade kombinácie s aminoglykozidmi sa musí monitorovať funkcia obličiek.

Aminoglykozidy sa musia podávať oddelene od cefotaxímu (pozri tiež časť 6.2).

Na profylaxiu infekcií u pacientov s oslabeným imunitným systémom môže byť indikovaná aj kombinácia s inými vhodnými antibiotikami.

Porucha funkcie obličiek

Po normálnej nasycovacej dávke sa musí udržiavacia dávka znížiť na polovicu zvyčajnej dávky u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min pri zachovaní dávkovacieho intervalu.

V závislosti od závažnosti infekcie dostávajú pacienti na hemodialýze 1 až 2 g cefotaxímu denne. V deň hemodialýzy sa cefotaxím musí podať po dialyzačnom zákroku.

V závislosti od závažnosti infekcie dostávajú pacienti na peritoneálnej dialýze 1 až 2 g cefotaxímu denne. Cefotaxím sa peritoneálnou dialýzou nevylučuje.

Spôsob podávania

Intravenózne a intramuskulárne podanie.

Intravenózna injekcia

Na i.v. injekcie Cefotaxime Swyssi sa 1 g rozpustí v 4 ml vody na injekcie, následne sa roztok podá priamo do žily počas 3 až 5 minút.

Pri rýchlom podaní injekcie cez centrálny venózy katéter boli pozorované potenciálne život ohrozujúce arytmie (pozri tiež časť 4.4).

Infúzia

Na krátku intravenóznú infúziu Cefotaxime Swyssi sa 1 g rozpustí v 40 ml až 50 ml vody na injekcie alebo kompatibilnej intravenózne infúznej kvapaliny, roztok sa má podávať počas 20 minút.

Na dlhodobú intravenóznú infúziu Cefotaxime Swyssi sa 2 g rozpustia v 100 ml 0,9 % chloridu sodného, 5 % glukózy, 0,9 % chloridu sodného a 5 % glukózy. Na prípravu roztoku sa môžu použiť aj iné kompatibilné infúzne kvapaliny (napr. Ringerov laktátový roztok, Ringerov roztok).

Na intramuskulárnu injekciu

Cefotaxime Swyssi 1 g sa rozpustí v 4 ml vody na injekcie. Následne sa má injekcia podať hlboko intragluteálne. Bolesť pri intramuskulárnej injekcii možno predísť rozpustením 1 g cefotaxímu v 4 ml 1 % roztoku lidokaínium-chloridu.

Injekcia sa nemá podať intravaskulárne, pretože podanie lidokaínu spôsobuje nepokoj, tachykardiu, poruchy vedenia, ako aj vracanie a kŕče.

Cefotaxím s pridaným lidokaínom sa nemá podávať deťom mladším ako 30 mesiacov.

Je potrebné vziať do úvahy informácie o lieku s obsahom lidokaínu určené zdravotníckym pracovníkom.

Odporúča sa podať maximálne 4 ml unilaterálne. Ak denná dávka presahuje 2 g cefotaxímu alebo ak sa cefotaxím podáva častejšie ako dvakrát denne, odporúča sa intravenózny spôsob podania. Trvanie liečby závisí od priebehu ochorenia.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na cefotaxím alebo na iné cefalosporíny.

Predchádzajúca včasná a/alebo závažná reakcia precitlivenosti na penicilín alebo akékoľvek beta-laktámové antibiotiká.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anafylaktické reakcie

Pri cefotaxíme sa môžu vyskytnúť závažné akútne (vrátane fatálnych) reakcie precitlivenosti (napr. angioedém, bronchospazmus, anafylaktický šok) (pozri časti 4.3 a 4.8). V týchto prípadoch sa má podávanie cefotaxímu ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Osobitná opatrnosť je indikovaná u pacientov, u ktorých sa vyskytla akákoľvek alergická reakcia na penicilíny alebo iné beta-laktámové antibiotiká, pretože môže dôjsť ku skríženým reakciám (kontraindikácie z dôvodu známych reakcií precitlivenosti pozri časť 4.3).

U pacientov s anamnézou alergie na iné alergény (napr. so sennou nádchou alebo bronchiálnou astmou) sa má cefotaxím tiež používať s osobitnou opatrnosťou, pretože sa zvyšuje riziko závažných reakcií precitlivenosti.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou cefotaxímom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (Stevens-Johnson syndrome, SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (toxic epidermal necrolysis, TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8).

V čase predpisovania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a symptómoch pri kožných reakciách.

Ak sa vyskytnú prejavy a symptómy naznačujúce tieto reakcie, podávanie cefotaxímu sa má okamžite ukončiť. Ak sa u pacienta pri použití cefotaxímu vyvinula AGEP, SJS, TEN alebo DRESS, liečba cefotaxímom sa nesmie znovu začať a má sa natrvalo ukončiť.

U detí sa môže výskyt vyrážky zameniť za základnú infekciu alebo inú infekciu a lekári majú zvážiť možnosť reakcie na cefotaxím u detí, u ktorých sa počas liečby cefotaxímom objavia príznaky vyrážky a horúčky.

Ochorenie spojené s *Clostridioides difficile* (napr. pseudomembranózna kolitída)

Závažná a pretrvávajúca hnačka počas liečby alebo v prvých týždňoch po nej môže byť spôsobená ochorením spojeným s *Clostridioides difficile* (CDAD).

CDAD môže mať rôznu závažnosť od miernej až po život ohrozujúcu. Najzávažnejšia forma ako pseudomembranózna kolitída môže byť fatálna. Ak je podozrenie na pseudomembranóznú kolitídu, liečba cefotaxímom sa má okamžite ukončiť a má sa začať vhodná liečba (napr. podávanie špeciálnych antibiotík/chemoterapeutík, ktorých účinnosť bola klinicky preukázaná). Nesmú sa užívať lieky, ktoré inhibujú črevnú peristaltiku. Ochorenie spojené s *Clostridioides difficile* môže byť zhoršené fekálnou obštrukciou.

Hematologické reakcie

Počas liečby, najmä po dlhšom používaní, sa môže vyvinúť leukopénia, neutropénia a zriedkavejšie zlyhávajúce kostnej drene, pancytopénia alebo agranulocytóza. Ak liečba trvá dlhšie ako 7 dní, má sa preto vykonať vyšetrenie krvného obrazu. Ak sa krvný obraz zmení, má sa zvážiť prerušenie liečby cefotaxímom.

Boli hlásené niektoré prípady eozinofílie a trombocytopénie, ktoré boli rýchlo reverzibilné po ukončení liečby cefotaxímom. Boli hlásené aj prípady hemolytickej anémie (pozri časť 4.8).

Encefalopatia

Beta-laktámové antibiotiká vrátane cefotaxímu môžu u pacienta zvýšiť riziko vzniku encefalopatie, napr. excitácie centrálneho nervového systému, myoklónie, zmätenosti, poruchy vedomia, porúch hybnosti a záchvatov. To platí najmä v prípade použitia vysokých dávok, predávkovania alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.8 a 4.9). Pacientom treba odporučiť, aby v prípade výskytu takýchto reakcií okamžite kontaktovali lekára.

Ak sa záchvaty vyskytnú, je potrebné dodržiavať štandardné pohotovostné postupy a po zvážení prínosov a rizík môže byť potrebné liečbu cefotaxímom ukončiť.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávkovanie upraviť podľa vypočítaného klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2).

Je potrebné postupovať s opatrnosťou, ak sa cefotaxím podáva spolu s aminoglykozidmi, probenecidom alebo inými nefrotoxickými liekmi (pozri časť 4.5).

U týchto pacientov, u starších pacientov a u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek sa musí monitorovať funkcia obličiek.

Bezpečnostné opatrenia pri podávaní

U niekoľkých pacientov boli hlásené potenciálne život ohrozujúce srdcové arytmie po rýchlom podaní cefotaxímu cez centrálny venózy katéter (central venous catheter, CVC). Preto sa má dodržiavať odporúčaná rýchlosť podávania injekcie (pozri časť 4.2).

Superinfekcia

Tak ako pri každom použití antibiotík, aj pri podávaní cefotaxímu (najmä v prípade dlhodobej liečby) môže dôjsť k pomnoženiu patogénov, ktoré sú necitlivé na použitý liek. Venujte pozornosť prejavom novej následnej infekcie takýmito patogénmi.

Následné infekcie sa musia primerane liečiť.

Vplyv na laboratórne vyšetrenia

Podobne ako pri iných cefalosporínoch sa u niektorých pacientov liečených cefotaxímom zistil pozitívny Coombsov test. Tento jav môže interferovať so skríženým vyšetrením krvi. Vyšetrenie glukózy v moči s nešpecifickými redukčnými činidlami môže mať za následok falošne pozitívne výsledky. K tomuto javu nedochádza, ak sa použije glukózo-oxidázová metóda.

Príjem sodíka

Tento liek obsahuje 48 mg (2,09 mmol) sodíka na 1 g injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antibiotiká

Cefotaxím sa nemá kombinovať s bakteriostatickými liečivami (napr. tetracyklínmi, erytromycínom, chloramfenikolom alebo sulfónamidmi), pretože bol pozorovaný antagonistický účinok, pokiaľ ide o antibakteriálny účinok *in vitro*.

Pri kombinácii s aminoglykozidmi môže dôjsť k synergickému účinku.

Urikozuriká

Probenecid interferuje s renálnym tubulárnym transferom cefotaxímu, čo vedie k približne dvojnásobnému zvýšeniu expozície cefotaxímu a polovičnému zníženiu renálneho klírensu pri terapeutických dávkach. Vzhľadom na veľký terapeutický index cefotaxímu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebné zníženie dávky, zatiaľ čo u pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť indikovaná úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nefrotoxické látky

Tak ako pri iných cefalosporínoch, aj pri kombinácii s liekmi potenciálne poškodzujúcimi obličky (napr. aminoglykozidové antibiotiká, polymyxín B a kolistín) alebo silnými diuretikami (napr. furosemid) sa má sledovať funkcia obličiek, pretože uvedené liečivá sú nefrotoxické (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečné používanie cefotaxímu počas tehotenstva nebolo stanovené. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadnu reprodukčnú toxicitu. Neexistujú však žiadne vhodné kontrolované štúdie u tehotných žien.

Cefotaxím prechádza ľudskou placentou. Preto sa cefotaxím nemá používať počas gravidity, pokiaľ očakávaný prínos nepreváži potenciálne riziko.

Dojčenie

Cefotaxím prechádza do materského mlieka.

Pri používaní cefotaxímu v období dojčenia nemožno vylúčiť ovplyvnenie fyziologickej črevnej flóry spôsobujúcej hnačku a osídlenie kvasinkovými hubami, prípadne aj senzibilizáciu dojčťa. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu cefotaxímom. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa aj prínos liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Podľa predchádzajúcich skúseností cefotaxím v nízkych až stredných dávkach nemá vplyv na schopnosť koncentrácie a agilnosť.

Vysoké dávky cefotaxímu, najmä u pacientov s renálnou insuficienciou, môžu spôsobiť encefalopatiu (napr. zmätenosť, poruchy vedomia, abnormálne pohyby a kŕče) (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientom treba odporučiť, aby v prípade výskytu takýchto príznakov neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1,000 až <1/100)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy				Superinfekcia (pozri časť 4.4), napr. orálna alebo vaginálna kandidóza ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému			Granulocytopénia, leukopénia, eozinofília, trombocytopénia	Zlyhávanie kostnej drene, pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza (pozri časť 4.4), hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			Jarischova-Herxheimerova reakcia ²	Anafylaktické reakcie, angioedém, bronchospazmus, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému			Kŕče (pozri časť 4.4)	Bolesť hlavy, závrat, encefalopatia ³ (pozri časť 4.4)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Tachykardia, arytmia po podaní rýchlej bolusovej infúzie cez centrálny venózný katéter (CVC)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Hnačka, strata chuti do jedla	Nevolnosť, vracanie, bolesť brucha, enterokolitída (aj hemoragická), pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (ALT, AST, LDH, gamma-GT a/alebo alkalickéj fosfatázy) a/alebo bilirubínu ⁵	Hepatitída ⁴ (niekedy so žltáčkou)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážky, svrbenie, žihľavka	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Problémy s kĺbmi (napr. opuch)		
Poruchy obličiek a močových ciest			Porucha funkcie obličiek/zvýšenie hladín kreatinínu (najmä pri súčasnom podávaní s aminoglykozidmi)	Akútne zlyhávanie obličiek (pozri časť 4.4), intersticiálna nefritída

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>i.m. podanie:</i> bolesť v mieste podania injekcie <i>Tiež:</i> Indurácia		Horúčka, zápalové reakcie v mieste podania injekcie vrátane flebitídy/ tromboflebitídy	<i>Rýchla i.v. injekcia:</i> Sčervenanie a vracanie
--	---	--	--	--

¹ Tak ako pri iných antibiotikách, aj pri použití cefotaxímu, najmä ak je dlhodobé, môže dôjsť k premnoženiu necitlivých organizmov. Je nevyhnutné opakovane vyhodnocovať zdravotný stav pacienta. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

² Počas liečby spirochétových infekcií (napr. boreliózy) sa môže vyvinúť Jarischova-Herxheimerova reakcia s horúčkou, zimnicou, bolesťou hlavy a problémami s kĺbmi. Po niekoľkých týždňoch liečby boreliózy bol hlásený jeden alebo viacero z nasledujúcich príznakov: kožná vyrážka, svrbenie, horúčka, leukopénia, zvýšené pečeňové enzýmy, dýchacie ťažkosti, problémy s kĺbmi. Tieto prejavy čiastočne zodpovedajú príznakom základného ochorenia liečených pacientov.

³ Beta-laktámy vrátane cefotaxímu predisponujú pacienta k riziku encefalopatie (ktorá môže zahŕňať kŕče, zmätenosť, poruchy vedomia, poruchy hybnosti), najmä v prípade predávkovania alebo poruchy funkcie obličiek.

⁴ Skúsenosti po uvedení lieku na trh

⁵ Zvýšenie pečeňových enzýmov alebo bilirubínu zriedkavo prekračuje dvojnásobok hornej hranice referenčného intervalu a poukazuje na rôzne formy poškodenia pečene (zvyčajne cholestatické, väčšinou asymptomatické).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania môžu byť okrem ukončenia liečby potrebné aj opatrenia na urýchlenie eliminácie. Cefotaxím sa môže odstrániť hemodialýzou, zatiaľ čo peritoneálna dialýza je pri eliminácii cefotaxímu neúčinná. Neexistuje žiadne špecifické antidotum.

Príznaky predávkovania

Intoxikácie v pravom slova zmysle nie sú u ľudí známe. Príznaky do značnej miery zodpovedajú profilu nežiaducich účinkov. Pri používaní beta-laktámových antibiotík vrátane cefotaxímu existuje riziko vzniku encefalopatie s excitáciou centrálného nervového systému, myoklónie, zmätenosti, poruchy vedomia, poruchy pohybu a záchvaty. Pri použití vysokých dávok, predávkovaní a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, epilepsiou a meningitídou sa riziko výskytu tohto nežiaduceho účinku zvyšuje.

Núdzové opatrenia

Centrálné vyvolané kŕče možno liečiť diazepamom alebo fenobarbitalom, ale nie fenytoínom. V prípade anafylaktických reakcií sa majú prijať obvyklé okamžité opatrenia, pokiaľ možno pri prvých prejavoch šoku. Inak sa odporúča symptomatická liečba nežiaducich účinkov, ak je to potrebné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD01

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku cefotaxímu je založený na inhibícii syntézy bakteriálnej bunkovej steny (v období rastu) spôsobenej blokováním proteínov viažucich penicilín (penicillin-binding proteins, PBP), ako sú transpeptidázy, čo vedie k baktericídneho účinku.

Vzťah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Účinnosť v podstate závisí od času trvania, počas ktorého je hladina liečiva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (minimum inhibitory concentration, MIC) patogénu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na cefotaxím môže byť spôsobená nasledujúcimi mechanizmami:

- Inaktivácia beta-laktamázami:
Cefotaxím môže byť hydrolyzovaný niektorými beta-laktamázami, najmä beta-laktamázami s rozšíreným spektrom (extended spectrum beta-lactamases, ESBL), ktoré sa vyskytujú v kmeňoch *Escherichia coli* alebo *Klebsiella pneumoniae*, alebo konštitutívne tvorenými beta-laktamázami typu AmpC, ktoré možno detegovať napr. u *Enterobacter cloacae*. Pri infekciách spôsobených baktériami s indukovateľnou AmpC beta-laktamázou a *in vitro* citlivosťou na cefotaxím existuje riziko, že sa môžu selektovať mutanty s konštitutívnou (derepresívnou) produkciou AmpC beta-laktamázy.
- Znížená afinita PBP k cefotaxímu:
Získaná rezistencia pneumokokov a iných streptokokov je spôsobená modifikáciou už existujúcich PBPs v dôsledku procesu mutácie. Na rozdiel od toho, čo sa týka stafylokokov rezistentných na meticilín (oxacilín), je za rezistenciu zodpovedný vznik ďalšieho PBP so zníženou afinitou voči cefotaxímu.
- Nedostatočná penetrácia cefotaxímu cez vonkajšiu bunkovú membránu gramnegatívnych baktérií, takže inhibícia PBPs je nedostatočná.
- Cefotaxím môže byť aktívne transportovaný z bunky efluxnými pumpami.

Cefotaxím je úplne skrížene rezistentný s ceftriaxómom a čiastočne s inými penicilínmi a cefalosporínmi.

Hraničné hodnoty pri vyšetrení citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre vyšetrenie citlivosti boli stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre cefotaxím a sú uvedené na tomto odkaze: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť a miestne informácie o rezistencii sú potrebné najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je účinnosť cefotaxímu vzhľadom na miestnu prevalenciu rezistencie otáznava, treba si vyžiadať odborné stanovisko k vybranej liečbe. Najmä v prípade závažných infekcií alebo neúspešnej liečby by sa malo usilovať o mikrobiologickú diagnózu vrátane verifikácie zárodka a jeho citlivosti.

ZVYČAJNE CITLIVÉ DRUHY
Grampozitívne aeróby
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na metilcilín)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (vrátane kmeňov rezistentných na penicilín)

<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegatívne aeróby
<i>Borrelia burgdorferi</i> [°]
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]
<i>Neisseria gonorrhoea</i> [°]
<i>Neisseria meningitidis</i> [°]
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> [°]
DRUHY, KTORÉ MÔŽU BYŤ PROBLEMATICKÉ Z DÔVODU ZÍSKANEJ REZISTENCIE
Grampozitívne aeróby
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gramnegatívne aeróby
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{#%}
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaeróby
<i>Bacteroides fragilis</i>
INHERENTNE REZISTENTNÉ KMENE
Grampozitívne aeróby
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentný na metilcín)
Gramnegatívne aeróby
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróby
<i>Clostridioides difficile</i>
Iné
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

^o K dispozícii neboli dostupné žiadne aktuálne údaje v čase uverejnenia tabuľky. Citlivosť sa predpokladá v primárnej literatúre, štandardných prácach a terapeutických odporúčaniach.

⁺ Aspoň v jednom regióne je miera rezistencie > 50 %.

[%] Kmene produkujúce beta-laktamázu s rozšíreným spektrom (ESBL) sú vždy rezistentné.

[#] Na jednotkách intenzívnej starostlivosti je miera rezistencie < 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Cefotaxím je určený na parenterálne podanie. Priemerné maximálne koncentrácie 5 minút po intravenóznom podaní sú približne 81 – 102 mg/l a 46 mg/l po 15 minútach po podaní 1 g dávky cefotaxímu. Priemerné maximálne koncentrácie 8 minút po i. v. podaní 2 g cefotaxímu viedli k nameraným sérovým koncentráciám 167 – 214 mg/l. Po intramuskulárnom podaní sa maximálne sérové koncentrácie (približne 20 mg/l po 1 g) dosiahli do 30 minút.

Distribúcia

Cefotaxím má dobrú penetráciu do tkanív, prechádza cez placentárnu bariéru a dosahuje vysoké koncentrácie v tkanivách plodu (až do 6 mg/kg). Len malé percento sa vylučuje do materského mlieka (koncentrácie v materskom mlieku: 0,4 mg/l po 2 g).

V prípade zapálených meningov, cefotaxím a deacetyl-cefotaxím prenikajú do likvorového priestoru a tam potom dosahujú terapeuticky účinné koncentrácie (napr. pri infekciách spôsobených gramnegatívnymi baktériami a pneumokokmi).

Zdanlivý distribučný objem je 21-37 l. Väzba na sérové proteíny je približne 25-40 %.

Biotransformácia

Cefotaxím sa u ľudí čiastočne metabolizuje. Približne 15 – 25 % parenterálnej dávky sa metabolizuje na deacetyl-cefotaxím. Metabolit má dobrú antibakteriálnu aktivitu voči širokému spektru patogénov.

Okrem deacetyl-cefotaxímu existujú ďalšie dva neaktívne laktóny. Z deacetyl-cefotaxímu sa tvorí laktón ako krátkodobý medziprodukt, ktorý sa v moči ani v plazme nedá detegovať, pretože podlieha rýchlej premene na stereoizoméry laktónu s otvoreným kruhom (beta-laktámový kruh). Tie sa tiež vylučujú močom.

Eliminácia

Hlavná cesta vylučovania cefotaxímu a deacetyl-cefotaxímu je obličkami. Len malé množstvo (2 %) cefotaxímu sa vylučuje žľou. Močom sa v priebehu 6 hodín vylúči 40 – 60 % podanej dávky cefotaxímu ako nezmenený cefotaxím a 20 % ako deacetyl-cefotaxím. Po podaní rádioaktívne označeného cefotaxímu sa močom vylúči viac ako 80 %; z toho 50 – 60 % tvorí nezmenený cefotaxím a zvyšok obsahuje 3 metabolity.

Celkový klírens cefotaxímu je 240 – 390 ml/min a renálny klírens je 130 – 150 ml/min.

Sérový polčas je 50 – 80 minút. U starších osôb je sérový polčas cefotaxímu 120 – 150 minút.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 3 – 10 ml/min) sa môže sérový polčas cefotaxímu predĺžiť na 2,5 – 10 hodín.

Za týchto podmienok sa cefotaxím kumuluje len v malej miere, na rozdiel od aktívnych a neaktívnych metabolitov.

Cefotaxím aj deacetyl-cefotaxím sa viac odstraňujú hemodialýzou odstránenou z krvi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita cefotaxímu je veľmi nízka. V závislosti od druhu sa LD50 pri i. v. podaní v pokusoch na zvieratách líši. U myší a potkanov je to 9 až 11 g/kg telesnej hmotnosti. Po subkutánnom podaní sú hodnoty LD50 pre 7-dňové myši a potkany 6,1 až 7,4 g/kg telesnej hmotnosti a pre samice myši 18,7 g/kg telesnej hmotnosti.

Mutagénny potenciál

In vivo štúdie na kostnej dreni potkanov a myší neodhalili žiadny mutagénny potenciál cefotaxímu.

Reprodukčná toxicita

Cefotaxím prechádza placentou. Po intravenóznom podaní 1 g cefotaxímu počas pôrodu sa v prvých 90 minútach po podaní namerali v pupočníkovom sére hodnoty 14 µg/ml, ktoré do konca druhej hodiny po aplikácii klesli na približne 2,5 µg/ml. Najvyššia koncentrácia nameraná v plodovej vode po 3 – 4 hodinách bola 6,9 µg/ml.

Hodnota prevyšuje MIC pre väčšinu gramnegatívnych patogénov.

Štúdie na myšiach a potkanoch neposkytli žiadne dôkazy o tom, že by cefotaxím mal teratogénne vlastnosti. Fertilita exponovaných zvierat nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Cefotaxím nie je kompatibilný s:

- roztokom hydrogenuhličitanu sodného,
- infúznym roztokom s pH vyšším ako 7,
- aminoglykozidmi.

Cefotaxím sa nesmie miešať s inými liekmi, kým sa nevyskúša miešateľnosť (kompatibilita s infúznymi roztokmi, pozri časť 4.2).

Inkompatibilita s inými antibiotikami/chemoterapeutikami

Vzhľadom na fyzikálno-chemickú inkompatibilitu so všetkými aminoglykozidmi sa cefotaxím nesmie podávať v injekčnej striekačke alebo infúznom roztoku obsahujúcom aminoglykozidy. Tieto dve antibiotiká sa majú podávať z oddelených zariadení na oddelené miesta.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného a ďalej okamžite zriedeného lieku bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2-8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nesmie byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Cefotaxime Swyssi je k dispozícii v bezfarebných injekčných liekovkách z bezfarebného skla typu III s objemom 15 ml, uzavretých brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým viečkom.

Cefotaxime Swyssi je k dispozícii v baleniach po 1, 5, 10, 25, 50, 60 alebo 100 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Príprava roztokov na injekciu a infúziu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Pokyny na prípravu injekčných/infúzných roztokov

Na i.m. injekciu sa 1 g Cefotaxime Swyssi rozpustí v 4 ml vody na injekcie alebo 1 % roztoku lidokaínium-chloridu.

Na i.v. injekciu sa 1 g Cefotaxime Swyssi rozpustí aspoň v 4 ml vody na injekcie.

Na i.v. infúziu sa 1 g Cefotaxime Swyssi rozpustí v 10 ml kompatibilnej intravenózne infúznej kvapaline.

Po rekonštitúcii sa roztok preniesie do 40 ml toho istého rozpúšťadla.

Kompatibilné intravenózne infúzne kvapaliny: 0,9 % chlorid sodný, 5 % glukóza, 0,9 % chlorid sodný + 5 % glukóza, Ringerov roztok, Ringerov laktátový roztok alebo voda na injekcie.

Injekčné alebo infúzne roztoky sú číre, bledožlté roztoky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14
60528 Frankfurt am Main
Nemecko
tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0038/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025