

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TAXIMED 1 g

TAXIMED 2 g

prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g cefotaxímu (ako sodnú soľ cefotaxímu).

Jedna injekčná liekovka obsahuje 2 g cefotaxímu (ako sodnú soľ cefotaxímu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Liek obsahuje sodík.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 2,1 mmol (48,2 mg) sodíka.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4,2 mmol (96,4 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

Biely až slabo žltý prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TAXIMED je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií buď pred identifikáciou infikujúceho organizmu, alebo keď je infekcia spôsobená baktériami so stanovenou citlivosťou:

- septikémia
- infekcie dýchacích ciest, ako sú akútna a chronická bronchitída, bakteriálna pneumónia, infikovaná bronchiektázia, pľúcny absces a pooperačné infekcie hrudníka
- infekcie močových ciest, ako je akútna a chronická pyelonefritída, cystitída a asymptomatická bakteriúria
- infekcie mäkkých tkanív, ako je celulitída, peritonitída a infekcie rany
- kostné a kĺbové infekcie, ako je osteomyelitída a septická artritída
- pôrodnice a gynekologické infekcie, ako je zápalové ochorenie panvy
- gonorea (kvapavka) najmä keď penicilín zlyhal alebo je nevhodný
- iné bakteriálne infekcie, meningitída a ďalšie citlivé infekcie vhodné na parenterálnu antibiotickú liečbu.

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, spôsob a frekvencia podávania sa má stanoviť podľa závažnosti infekcie, citlivosti kauzálneho organizmu a stavu pacienta.

Dospelí a dospelievajúci vo veku od 12 rokov

Odporúčaná dávka pre mierne až stredne závažné infekcie je 1 g každých 12 hodín. Liečba sa môže začať predtým, ako sú známe výsledky testov citlivosti.

Pri závažných infekciách môže byť dávka zvýšená až na 12 g denne podávaná v 3 alebo 4 rozdelených dávkach v intervaloch 6 alebo 8 hodín. Pre infekcie spôsobené citlivými *Pseudomonas* spp. sa odporúča denná dávka vyššia ako 6 g.

V nasledujúcej tabuľke je uvedený prehľad dávkovania:

Typ infekcie	Jednotlivá dávka	Dávkovací interval	Denná dávka
Nekomplikované infekcie	1 g	12 hodín	2 g
Stredne závažné infekcie	1 – 2 g	12 hodín	2 – 4 g
Závažné infekcie	2 – 3* g	8 – 6 hodín	6 – 12 g

*: Upozornenie: na intravenóznú injekciu používajte ako rozpúšťadlo len vodu na injekcie.

Dávkovanie pri kvapavke

V prípade nekomplikovanej kvapavky (gonokoková uretritída/cervicitída) postačuje jednorazová intramuskulárna dávka 0,5 g, bez ohľadu na to, či ide o gonokoky produkujúce penicilinázu alebo nie.

Pri menej citlivých gonokokoch sa odporúča jednorazová dávka 1 g.

Pred začatím liečby je potrebné vylúčiť syfilis (pozri časť 4.8).

Lymfská borelióza

Podáva sa denná dávka 6 g cefotaxímu počas 14 až 21 dní. Denná dávka sa zvyčajne rozdelí na 3 rozdelené dávky (2 g cefotaxímu 3-krát denne).

Perioperačná profylaxia infekcií

TAXIMED sa má podať bezprostredne pred operáciou 30 až 60 minút 1 až 2 g a v prípade potreby pokračovať v podávaní bezprostredne po operácii.

Podávanie sa zvyčajne má ukončiť do 24 hodín, pretože pretrvávajúce užívanie akéhokoľvek antibiotika vo väčšine chirurgických zákrokov neznižuje výskyt následnej infekcie.

TAXIMED môže byť tiež použitý profylakticky spolu s perorálne podávanými neabsorbujemeľnými antibiotikami na zníženie výskytu infekcie u vybraných pacientov podrobujúcich sa intenzívnej liečbe, ktorých trvanie pobytu v jednotke intenzívnej starostlivosti sa predpokladá na dobu dlhšiu ako 48 hodín.

Pediatrická populácia

Zvyčajný rozsah dávok je 50 – 100 mg/kg/deň v 2 až 4 rozdelených dávkach. Pri veľmi závažných infekciách však môžu byť potrebné dávky až do 200 mg/kg/deň.

Novorodenci

Vzhľadom na nevyvinutú funkciu obličiek sa dávky cefotaxímu 50 mg/kg/deň nesmú presiahnuť.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 10 ml/min sa po začiatkovej normálnej dávke udržiavacie dávky musia znížiť na polovicu bežnej dávky bez zmeny intervalu dávkovania.

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

TAXIMED sa môže podávať intravenózne, pomalou injekciou, infúziou alebo intramuskulárne. Pri intravenózne injekcii sa obsah injekčnej liekovky podáva pomaly počas 3 až 5 minút. Pokyny na rekonštitúciu a aplikáciu lieku sú uvedené v časti 6.6., inkompatibility pozri v časti 6.2. Po uvedení lieku na trh bol hlásený výskyt niekoľkých prípadov potenciálne život ohrozujúcich arytmií u pacientov, ktorým bol rýchlo podaný cefotaxím cez centrálny žilový katéter. Cefotaxím a aminoglykozidy sa nemajú miešať v rovnakej injekčnej striekačke alebo v rovnakej infúznej tekutine (pozri časť 4.4 a 6.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo.
- Precitlivenosť na antibiotiká zo skupiny cefalosporínov.
- Predchádzajúca včasná a/alebo závažná reakcia z precitlivelosti na penicilín a/alebo iné betalaktámové antibiotiká

Skrížené alergické reakcie sa môžu vyskytnúť medzi penicilínmi a cefalosporínmi (pozri časť 4.4)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rovnako ako pri iných antibiotikách sa môže použitie lieku TAXIMED, zvlášť ak je dlhodobé, prejavíť premnožením necitlivých mikroorganizmov. Preto je nevyhnutné časté hodnotenie pacientovho stavu. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia (pozri časť 4.8).

Anafylaktické reakcie

U pacientov liečených cefotaxímom boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane fatálnych (pozri časti 4.3 a 4.8).

Podávanie cefotaxímu je prísne kontraindikované u pacientov, u ktorých sa vyvinula okamžitá alergická reakcia na cefalosporíny (pozri časť 4.3). Vzhľadom k tomu, že existuje skrížená alergia medzi penicilínmi a cefalosporínmi, musí podávanie cefalosporínov prebiehať pod prísnym lekársym dohľadom, hlavne u pacientov citlivých na penicilín. Ak sa hypersenzitívna reakcia vyskytne, liečba musí byť ukončená.

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou cefotaxímom boli po uvedení na trh hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) vrátane akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti upozornení na prejavy a príznaky kožných reakcií.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, cefotaxím sa má okamžite vysadiť. 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 prejav vyrážky zameniť za základnú infekciu alebo alternatívny infekčný proces a lekári majú zvážiť možnosť reakcie na cefotaxím u detí, u ktorých sa počas liečby cefotaxímom objaví vyrážka a horúčka.

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

Hnačka, obzvlášť ak je závažná alebo pretrvávajúca, ktorá sa vyskytne počas liečby alebo v prvých týždňoch po ukončení liečby, môže byť príznakom ochorenia spojeného s *Clostridioides difficile*. Hnačka spojená s *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* Associated Diarrhea - CDAD) môže byť rôznej závažnosti, od miernych až k život ohrozujúcim najťažším formám, akou je pseudomembranózna kolitída.

Diagnózu tohto zriedkavého, ale potenciálne smrteľného stavu, možno stanoviť endoskopiou a/alebo histologickým vyšetrením. Je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, ktorí majú hnačku počas podávania cefotaxímu alebo po ukončení liečby.

Ak je podozrenie na pseudomembranóznu kolitídu, liečba liekom TAXIMED má byť okamžite ukončená a ihneď sa má začať liečba príslušnými špecifickými antibiotikami.

Pri ochoreniach spojených s *Clostridioides difficile* môže existovať sklon k zápche. Nemá byť podávaný liek inhibujúci peristaltiku.

Hematologické reakcie

Počas liečby liekom TAXIMED, zvlášť ak je dlhodobá, sa môže vyvinúť leukopénia, neutropénia a veľmi zriedkavo zlyhanie kostnej drene, pancytopénia alebo agranulocytóza. Pri liečbe trvajúcej dlhšie ako 7 – 10 dní má byť monitorovaný krvný obraz vzhľadom na počet leukocytov a v prípade neutropénie má byť liečba ukončená. V prípade neutropénie (< 1400 neutrofilov/mm³) sa musí liečba ukončiť.

Boli hlásené prípady eozinofílie a trombocytopénie, rýchlo reverzibilné po ukončení liečby. Boli tiež hlásené prípady hemolytickej anémie (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

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

Opatrnosť je potrebná, ak je TAXIMED podávaný s aminoglykozidmi, probenecidom alebo inými nefrotoxickými liekmi (pozri časť 4.8).

U starších pacientov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek v anamnéze je nutné monitorovať renálne funkcie.

Encefalopatia/Neurotoxita

Vysoké dávky betalaktámových antibiotík, medzi ktoré patrí aj TAXIMED, môžu najmä u pacientov s renálnou insuficienciou alebo pri predávkovaní viesť k encefalopatii (napr. kŕče, zmätenosť, poruchy vedomia, abnormálne pohyby, pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť o tom, že ak sa takéto reakcie vyskytnú, majú pred pokračovaním v liečbe kontaktovať svojho lekára.

Profylaxia

Profylaktické podávanie lieku TAXIMED môže znížiť výskyt niektorých pooperačných infekcií u pacientov podstupujúcich chirurgické zákroky, ktoré sú klasifikované ako kontaminujúce alebo potenciálne kontaminujúce, alebo pri ostatných operáciách, pri ktorých by infekcie mali vážne následky.

Ochrana je najlepšie zabezpečená ak sú adekvátne lokálne koncentrácie v tkanivách dosiahnuté v čase, keď je pravdepodobná kontaminácia (pozri časť 4.2).

Vplyv na laboratórne testy

Rovnako ako u iných cefalosporínov, bol u niektorých pacientov liečených cefotaxímom zistený falošne pozitívny Coombsov test. Tento jav môže interferovať s krížovou skúškou krvi. Test na glukózu v moči s použitím nešpecifických redukčných činidiel môže poskytovať falošne pozitívne výsledky. K tomuto javu nedochádza, ak sa použije glukózo-oxidázová metóda.

Opatrenia pri podávaní

Počas kombinovanej liečby s aminoglykozidom sa TAXIMED nemá miešať v rovnakej injekčnej striekačke alebo v rovnakej infúznej tekutine (pozri časť 6.2).

V prípade i. v. injekcie, sa má obsah injekčnej liekovky podávať pomaly počas 3 až 5 minút. Po uvedení lieku na trh bola ojedinele hlásená potenciálne život ohrozujúca arytmia u pacientov, ktorým bol cefotaxím rýchlo podaný centrálnym žilovým katétrom. Je potrebné sledovať odporúčanú dobu podávania injekcie alebo infúzie (pozri časť 4.2).

Na zníženie rizika tromboflebitídy sa nemá prekročiť odporúčaná doba podávania injekcie alebo infúzie.

Obsah sodíka

- TAXIMED 1 g: Tento liek obsahuje 2,1 mmol (48,2 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke čo zodpovedá 2,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.
- TAXIMED 2 g: Tento liek obsahuje 4,2 mmol (96,4 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke čo zodpovedá 4,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Urikozuriká

Probenecid interferuje s renálnym tubulárnym prenosom cefotaxímu, čo spôsobuje približne dvojnásobné zvýšenie expozície cefotaxímu pri terapeutických dávkach a spomalenie vylučovania približne o polovicu. Vzhľadom na široký terapeutický index cefotaxímu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebná úprava dávky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 4.2).

Aminoglykozidové antibiotiká a diuretiká

Rovnako ako ostatné cefalosporíny, môže TAXIMED zosilňovať nefrotoxické účinky liekov, ako sú aminoglykozidy alebo silné diuretiká (napr. furosemid). V prípade súbežného podávania musí byť monitorovaná funkcia obličiek (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť podávania cefotaxímu v tehotenstve nebola stanovená.

Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky.

Nie sú k dispozícii zodpovedajúce a dostatočne kontrolované štúdie u tehotných žien.

Cefotaxím prechádza placentárnou bariérou. Preto sa nemá používať počas gravidity pokiaľ prínos liečby neprevyšuje nad potenciálnymi rizikami.

Dojčenie

Cefotaxím sa vylučuje do materského mlieka.

Nemožno vylúčiť vplyv na intestinálnu flóru dojčiat. Môže dôjsť k hnačkám, kolonizácii kvasinkovými hubami a alergizácii dojčiat. Z tohto dôvodu je nutné na základe posúdenia prospešnosti dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť podávanie lieku.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TAXIMED nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Vysoké dávky cefotaxímu, najmä u pacientov s renálnou insuficienciou, môžu spôsobiť závraty alebo encefalopatiu (napr. porucha vedomia, zmätenosť, abnormálne pohyby a kŕče, pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť upozornení aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie v tabuľke nižšie sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov) *

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)*
Infekcie a nákazy		Kandidóza		Vaginálna infekcia, vaginálna kandidóza	Vznik necitlivých patogénov (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia, eozinofília, trombocytopénia	Granulocytopénia, Defekt kostnej drene (kontrola krvného obrazu v prípade liečby >10 dní)	Zlyhanie kostnej drene Pancytopenia, Neutropénia, agranulocytóza (pozri časť 4.4), Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému		Alergické kožné reakcie (vyrážka, žihľavka, pruritus)	Jarischova-Herxheimerova reakcia		Anafylaktická reakcia, Angioedém, Bronchospazmus, Anafylaktický šok
Poruchy nervového systému			Kŕče (pozri časť 4.4)	Zmätenosť	Bolesť hlavy, Závrat, Encefalopatia, (napr. porucha vedomia, abnormálne pohyby) (pozri časť 4.4)**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Arytmia nasledujúca po rýchlom bolusovom podaní centrálnym žilovým katétrom
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Faryngo-laryngeálna bolesť			
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Hnačka		Nauzea, vracanie, Abdominálna bolesť Pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (ALT, AST, LDH, gamma-GT a /alebo alkalickej fosfatázy) a /alebo bilirubínu		Hepatitída * (niekedy so žltackou)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Makulo-papulárna erupcia, Vyrážka, Pruritus, Žihľavka		Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, Toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) Lieková reakcia s eozinofíliou

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)*
					a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest			Znížená funkcia obličiek/zvýšená hladina kreatinínu (najmä pri súbežnej liečbe s aminoglykozidmi)		Akútne zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4), intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste podania i.m. injekcie		Horúčka, Zápalové reakcie v mieste podania i.m. injekcie zahŕňajúce flebitídu/tromboflebitídu	Malabsorpcia v mieste podania injekcie	V prípade podávania i.m. injekcie s obsahom roztoku lidokaínu: systémové reakcie na lidokaín

* Postmarketingové skúsenosti

** Betalaktámové antibiotiká vrátane cefotaximu môžu u pacienta zvýšiť riziko vzniku encefalopatií, ktoré môžu byť sprevádzané stavmi centrálného nervového vzrušenia, myoklonusom, záchvatmi, zmätenosťou, poruchami vedomia a pohybu, najmä v prípadoch predávkovania alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Anafylaktické reakcie

- Núdzové opatrenia v prípade anafylaktického šoku

Pri prvých príznakoch (potenie, nevoľnosť, cyanóza) prerušte injekciu, ponechajte ihlu na mieste alebo vyhľadajte žilový prístup. Okrem zvyčajných núdzových opatrení uložte pacienta so zdvihnutými a nohami a udržiavajte dýchacie cesty priechodné.

- Liečba núdzovými liekmi

V prípade závažnej anafylaktickej reakcie (spojenej s dýchacími ťažkosťami, hypotenziou alebo šokom) je základom liečby epinefrín. Intramuskulárne podanie je uprednostňované pred subkutánnou injekciou kvôli lepšej absorpcii v prípade hypotenzie. Intravenózna injekcia sa prednostne podá len vtedy, ak je možné prísne sledovanie pacienta a dostupný špecializovaný tím. Roztok adrenalínu sa musí najskôr zriediť a injekcia sa musí podať pomaly.

Dávka adrenalínu je:

- pre dospelých: 0,3 až 0,5 ml vodného roztoku 1/1 000 (1 mg/ml) intramuskulárne.
- pre deti: 0,01 ml/kg vodného roztoku 1/1 000 (1 mg/ml) intramuskulárne (max. 0,5 ml).

Ak nedôjde k zlepšeniu, druhá dávka sa môže podať intramuskulárne po 5 minútach. Vedľajšie účinky ako ischémia myokardu, arytmie a hypertenzná kríza sú možné, ale po intramuskulárnej injekcii sa vyskytujú zriedkavo.

V prípade urtikárie, edému a/alebo svrbenia sa odporúča podať aj parenterálne H1 antihistaminikum. Intravenózne alebo, ak je to ťažké, intramuskulárna injekcia kortikosteroidu, ako je hydrokortizón alebo metylprednizón, umožňuje skrátiť trvanie anafylaktickej reakcie a zabráňuje neskoršiemu zhoršeniu. Účinok sa však dostaví až po niekoľkých hodinách.

Pri bronchospazme sa môžu použiť inhalačné β -2 mimetiká.

Ak je situácia menej závažná a symptómy sú obmedzené na kožu, podávanie adrenalínu nie je potrebné a často postačí injekcia kortikosteroidu, prípadne spojená s podaním H1 antihistaminík perorálne alebo injekciou.

Jarischova-Herxheimerova reakcia

Pri liečbe spirochetálnych infekcií (syfilis, borelióza) sa počas prvých dní liečby môže objaviť Jarischova-Herxheimerova reakcia, charakterizovaná zhoršením symptómov, ako je horúčka, tras, bolesť hlavy a kĺbov.

Po niekoľkých týždňoch liečby boreliózy bol hlásený výskyt jedného alebo viacerých nasledujúcich príznakov: kožné vyrážky, svrbenie, horúčka, leukopénia, zvýšenie hladín pečenejých enzýmov, ťažkosti s dýchaním, bolesti kĺbov. Tieto symptómy čiastočne zodpovedajú príznakom stavu, na ktorý sa pacient lieči.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Bolo zistené zvýšenie hladín pečenejých enzýmov (ALT, AST, LDH, gamma-GT a/alebo alkalickéj fosfatázy) a/alebo bilirubínu, ktoré môže byť aj následkom infekcie. Tieto abnormálne laboratórne hodnoty môžu zriedkavo až dvojnásobne prevýšiť hornú hranicu normálnych hodnôt a vyvolať poruchu funkcie pečene, často cholestatickú a asymptomatickú.

Ak sa počas liečby alebo v prvých týždňoch po liečbe vyskytne závažná a pretrvávajúca hnačka, má sa zvážiť pseudomembranózna kolitída (vo väčšine prípadov spôsobená *Clostridioides difficile*) (pozri časť 4.4). Aj keď existuje len podozrenie na pseudomembranóznu kolitídu, liečba liekom TAXIMED sa musí okamžite ukončiť. Tento typ kolitídy si vyžaduje okamžitú a vhodnú liečbu. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku čriev, sú v tomto prípade kontraindikované.

Superinfekcia

Rovnako ako pri iných antibiotikách, použitie lieku TAXIMED, najmä ak je dlhodobé, môže mať za následok nadmerný výskyt necitlivých mikroorganizmov. Nevyhnutné je opakované hodnotenie stavu pacienta. Ak počas liečby dôjde k superinfekcii, majú sa prijať vhodné opatrenia.

Pre intramuskulárne podanie

Ak sa použije na rekonštitúciu lidokaín, môžu sa vyskytnúť systémové reakcie na lidokaín, najmä v prípade nedostatočne uváženej intravenózne injekcie alebo injekcie do vysoko prekrveného tkaniva alebo v prípade predávkovania.

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

Symptómy

Symptómy predávkovania môžu v rozsiahlej miere zodpovedať profilu nežiaducich účinkov.

V prípade podávania vysokých dávok β -laktámových antibiotík, vrátane lieku TAXIMED, existuje riziko reverzibilnej encefalopatie.

Liečba

V prípade predávkovania musí byť liečba liekom TAXIMED prerušená a má sa začať s podpornou liečbou, ktorá zahŕňa opatrenia na urýchlenie eliminácie lieku TAXIMED a symptomatickú liečbu nežiaducich reakcií (napr. kŕčov).

Nie je známe špecifické antidotum pri predávkovaní. Cefotaxím je možné odstrániť hemodialýzou. Peritoneálna dialýza nie je pri odstraňovaní cefotaxímu účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné betalaktámové antibiotiká, cefalosporíny tretej generácie
ATC kód: J01DD01

Mechanizmus účinku

Cefotaxím sodný je cefalosporín s 2-aminotiazolovým jadrom určený na parenterálne podávanie. Ide o širokospektrálny cefalosporín tretej generácie s baktericídnym účinkom. Rovnako ako všetky cefalosporíny, aj cefotaxím pôsobí narušením syntézy peptidoglykánovej vrstvy bakteriálnej bunkovej steny. Peptidoglykánová vrstva je dôležitá pre štrukturálnu integritu bunkovej steny, najmä pri grampozitívnych organizmoch. Posledný krok syntézy peptidoglykánu je sprostredkovaný transpeptidázami (známymi ako penicilín viažuce proteíny – PBP). Cefalosporíny sa nevratne viažu na aktívne miesto PBP, ktoré je naviazané na peptidoglykánové reťazce, čím inhibujú syntézu bunkovej steny baktérií. Týmto spôsobom majú cefalosporíny baktericídnu aktivitu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia baktérií voči cefalosporínom môže vzniknúť na základe jedného alebo viacerých z nasledujúcich mechanizmov:

- Hydrolýza beta-laktámázami. Cefotaxím môže byť hydrolyzovaný mnohými tzv. „širokospektrálnymi“ beta-laktámázami a taktiež je hydrolyzovaný chromozomálne kódovanými (Amp C) enzýmami.
- Rezistencia založená na nepriepustnosti.
- Mechanizmus výtokovej pumpy (efflux pump).

Viacero z týchto mechanizmov sa môže vyskytnúť súčasne v tej istej baktérii.

Baktérie rezistentné na cefotaxím môžu vykazovať rôzny stupeň skríženej rezistencie voči iným β -laktámom.

Gramnegatívne baktérie rezistentné na cefotaxím vykazujú úplnú skríženú rezistenciu voči iným širokospektrálnym cefalosporínom tretej generácie (ceftazidím, ceftriaxón).

Použitie cefotaxímu ako monoterapie pri infekciách spôsobených gramnegatívnymi baktériami s indukateľnými chromozomálne kódovanými beta-laktámázami, ako sú *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* a *Citrobacter spp.*, by sa malo obmedziť, aj keď sa *in vitro* javí citlivosť, pokiaľ ide o mutované formy s dereprimovanými (nadmerne produkujúcimi) beta-laktámázami.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre cefotaxím a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Antibakteriálne spektrum

Výskyt získanej rezistencie sa môže pre niektoré druhy líšiť v závislosti od geografickej oblasti a času. Preto je užitočné mať informácie o lokálnej rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak miestny výskyt rezistencie spochybňuje účinnosť antibiotika, je vhodné vyhládať odbornú radu.

Kategórie

CITLIVÉ KMENE

Grampozitívne aeróbne baktérie

Bacillus subtilis

Corynebacterium diphtheriae

Erysipelothrix rhusiopathiae

Staphylococcus (metecilín-citlivý)

Streptococcus spp. (okrem alfa-hemolytických *Streptococcus viridans*)

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Bordetella pertussis

Moraxella catarrhalis

Haemophilus (vrátane kmeňov produkujúcich aj neprodukujúcich penicilinázu, aj ampicilín-rezistentných)

Neisseria meningitidis

Proteus vulgaris

Salmonella

Shigella

Yersinia

Anaeróbne baktérie

Clostridium perfringens

Propionibacterium

Veillonella

Ostatné

Borrelia burgdorferi

KMENE, PRI KTORÝCH MÔŽE BYŤ REZISTENCIA PROBLÉMOM

Grampozitívne aeróbne baktérie

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus viridans (alfa-hemolytický)

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Aeromonas hydrophila

Citrobacter freundii

Citrobacter spp.

Escherichia coli

Enterobacter spp.

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae (penicilinázu produkujúce aj neprodukujúce kmene)

Proteus mirabilis

Providencia

Serratia spp.

Anaeróbne baktérie

Eubacterium

PRIRODZENE REZISTENTNÉ KMENE

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus

Listeria monocytogenes

Staphylococcus (meticilín-rezistentný)

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas cepacia

Stenotrophomonas maltophilia

Anaeróbne baktérie

Bacteroides fragilis

Clostridioides difficile

Anaeróbne gramnegatívne baktérie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní sa maximálne sérové koncentrácie dosahujú po 30 minútach. Hlavné farmakokinetické parametre vykazujú lineárnu koreláciu s podanými dávkami.

Plazmatický polčas je približne 75 minút.

<u>Sérové koncentrácie cefotaxímu po intramuskulárnom (i.m.) podaní (minimálne a maximálne hodnoty priemerných koncentrácií z rôznych štúdií)</u>			
Dávka	30 min po injekcii	4 hodiny po injekcii	6 hodín po injekcii
1000 mg	19,4 – 34,6 µg/ml	3,4 – 9,1 µg/ml	0,7 – 4,0 µg/ml
<u>Sérové koncentrácie cefotaxímu po intravenóznom (i.v.) podaní</u>			
Dávka	0 – 8 min po injekcii	30 min po injekcii	4 hodiny po injekcii
1000 mg	102,4 µg/ml	32,6 – 59,7 µg/ml	0,9 – 2,0 µg/ml
2000 mg	214,1 µg/ml	70,0 µg/ml	3,30 µg/ml

Pri kontinuálnej infúzii 1000 mg počas 4 hodín sa dosiahne konštantná sérová koncentrácia približne 15 µg/ml.

Distribúcia

Priemerné koncentrácie v telesných tekutinách po intravenóznom podaní 1 - 2 g cefotaxímu sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

<u>Telesná tekutina</u>	<u>Dávka</u>	<u>Koncentrácia (µg/ml)</u>	<u>Čas po podaní (hod)</u>
Žlč	2 g i.v.	Vrchol: > 20	1,5 – 2
	1 g i.v.	Vrchol: 15	1
Mozgomiešny mok	2 g i.v.	Zápal: 6 – 11	2
		Normálny stav: 0,2	2
Plúcny výpotok	2 g i.v.	> 2,5 – 7	1 – 9
Očné tekutiny	2 g i.v.	Normálny stav: 1	1

Tekutina stredného ucha	50 mg/kg i.m.	1 – 2	1
	100 mg/kg i.m.	> 10	1
	50 mg/kg i.v. inf.	2 – 3	1
Sliny	1 g i.v.	< 1	2 – 24
	2 g i.v.	Vrchol: 5,4	2
Ascitická tekutina	1 g i.v.	7,3	1
Peritoneálny exsudát	2 g i.v.	Vrchol: 27,2	2
Materské mlieko	1 g i.v.	Vrchol: 0,25 – 0,5	2 – 3

Zdroj: Rev. Inf. Dis., 4, Suppl., 1982, s. 281–488

Priemerné koncentrácie cefotaxímu v hlavných tkanivách po intravenóznom podaní 2 g sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

<u>Tkanivo</u>	<u>Koncentrácia (µg/g)</u>	<u>Čas po podaní (min)</u>
Prostata	2 – 20	30 – 150
Sval	3	25 – 180
Koža	5 – 10	30 – 90
Noha	4 – 5	60 – 120
Pečeň	4	80 – 185
Pľúca	5	25 – 180
Hrubé črevo	2,9	80 – 185

Väzba na plazmatické bielkoviny

Približne 32 až 50 %, v závislosti od použitej metódy analýzy.

Biotransformácia

Hlavným metabolitom je desacetyl-cefotaxím. Antibakteriálny účinok tohto metabolitu je vo všeobecnosti 1/4 až 1/16 účinku lieku. Len pri niekoľkých klinicky významných kmeňoch (vrátane *Staphylococcus aureus* a *Bacteroides*) má tento metabolit synergický účinok s liekom TAXIMED. Boli pozorované aj ďalšie dva metabolity, ale tie nemajú žiadny antibakteriálny účinok.

Eliminácia

Po 57 injekciách cefotaxímu v dávke 1 000 mg každých 6 hodín nedošlo k akumulácii liečiva. Pri normálnej funkcii obličiek sa 40 – 50 % podanej dávky vylúči v nezmenenej forme, 25 – 30 % ako desacetyl-cefotaxím a zvyšok v moči ako rovnaké množstvá dvoch neaktívnych metabolitov. Renálny klírens cefotaxímu je približne 120 ml/min/1,73 m².

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Podobne ako všetky cefalosporíny a β-laktámy, aj cefotaxím vykazuje baktericídnu aktivitu závislú od času. Najdôležitejším prediktívnym parametrom aktivity je preto čas, počas ktorého sérové koncentrácie zostávajú nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) alebo jej násobkom medzi dvomi podaniami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Roztok cefotaxímu sa nesmie miešať s roztokmi iných antibiotík, najmä nie s aminoglykozidmi. Cefotaxím nie je miešateľný s roztokmi hydrogenuhličitanu sodného.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného lieku bola preukázaná na dobu 12 hodín pri teplote 2 – 8 °C (pozri časť 6.6).

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávaní lieku po jeho otvorení, pred použitím sú na zodpovednosť používateľa a za normálnych okolností nemajú presiahnuť dobu 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia a riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Liek uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného, číreho skla (trieda I), s objemom 10 ml alebo 15 ml, brómbutylová gumová zátka, hliníkový uzáver alebo hliníkový uzáver s modrým plastovým odnímateľným viečkom „flip-off“.

Veľkosť balenia: 1, 10 alebo 100 injekčných liekoviek v škatuľke

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia obsahu injekčnej liekovky sa musí uskutočniť za vhodných aseptických podmienok. Po rekonštitúcii vo vode na injekcie vznikne žltý roztok.

V roztoku je potrebné pred použitím skontrolovať prítomnosť častíc. Akékoľvek roztoky obsahujúce častice nesmú byť použité.

Vzniknutý roztok pre intramuskulárnu aplikáciu, intravenóznú injekciu alebo rýchlu intravenóznú infúziu je potrebné použiť ihneď po rekonštitúcii.

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení na intravenóznú infúziu bola dokázaná počas 12 hodín pri uchovávaní v chladničke (2° C – 8° C) s nasledovnými intravenóznymi infúznymi roztokmi:

- voda na injekcie
- 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného
- 5 % injekčný roztok glukózy
- 5 % injekčný roztok glukózy a 0,9 % roztok chloridu sodného
- Ringerov injekčný roztok s mliečnanom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať po uplynutí 24 hodín. Cefotaxím je tiež kompatibilný s 1 % roztokom lidokaínu, podané môžu byť len čerstvo pripravené roztoky.

Rekonštitúcia a aplikácia

Intramuskulárne podanie

Cefotaxím vyvoláva lokálne podráždenie a mal by byť podávaný intramuskulárne len zriedka:

- 1 g sa rekonštituuje minimálne v 4 ml vody na injekcie alebo 0,5 – 1 % roztoku lidokaínium-chloridu.

Roztok lidokaínium-chloridu môže byť použitý iba na riedenie roztoku určeného na intramuskulárne podanie.

Roztok je potrebné dobre pretrepať a aplikovať hlboko do veľkého svalu.

Dávky vyššie ako 1 g sa majú podávať intravenózne.

Intravenózne podanie

- 1 g sa rekonštituuje minimálne v 4 ml vody na injekcie
- 2 g sa rekonštituuje v 10 ml vody na injekcie

Pretrepať. Dávka lieku TAXIMED by mala byť podávaná pomaly v priebehu 3 – 5 minút, a to buď priamo do žily, alebo kontinuálnou infúziou pomocou viaccestného ventilu.

Rýchla intravenózna infúzia

2 g sa rekonštituuje v 40 ml vody na injekcie alebo 0,9 % roztoku chloridu sodného a infúzia sa podá počas 20 minút.

Intravenózna infúzia

2 g sa rekonštituuje v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podá počas 50 – 60 minút.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

TAXIMED 1 g: 15/0087/18-S

TAXIMED 2 g: 15/0088/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. marca 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. októbra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025