SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cefotaksim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Cefotaksim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefotaksim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
Jedna bočica sadrži 1,048 g cefotaksimnatrija što odgovara 1 g cefotaksima

Cefotaksim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
Jedna bočica sadrži 2, 096 g cefotaksimnatrija što odgovara 2 g cefotaksima

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna bočica Cefotaksim Aptapharma 1g prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 48 mg natrija.
Jedna bočica Cefotaksim Aptapharma 2g prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 96 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

pH i osmolalnost:
Cefotaksim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Otapalo	**pH**	**Osmolalnost (mOsmol/kg)**
4 mL 1% lidokain	5,60	889
4 mL VZI*	5,65	824
4 mL VZI* + 45 mL 0,9% NaCl	5,11	343
4 mL VZI* + 45 mL VZI*	5,20	85

*voda za injekciju

Cefotaksim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Otapalo	**pH**	**Osmolalnost (mOsmol/kg)**
4 mL 1% lidokain	5,17	343
4 mL VZI*	5,76	1467
4 mL VZI* + 45 mL 0,9% NaCl	5,58	1319
4 mL VZI* + 45 mL VZI*	5,46	641

*voda za injekciju

Bijeli ili svijetlo žuti prašak.

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje

Cefotaksim AptaPharma je indiciran za liječenje teških infekcija koje su uzrokovane bakterijama osjetljivim na cefotaksim, kao što su:

- Infekcije donjeg dišnog trakta: bronhitis, bronhiolitis, pneumonija
- Infekcije urinarnog trakta: bakterijske infekcije donjeg i gornjeg urinarnog trakta, nekomplicirana gonoreja
- Ginekološke infekcije: zdjelična bakterijska upalna bolest, endometritis*, adneksitis*
- Bakterijemija, sepsa
- Infekcije kože i mekih tkiva
- Infekcije abdominalne šupljine (uključujući i peritonitis)
- Infekcije kostiju i zglobova
- Infekcije centralnog živčanog sustava: meningitis, ventrikulitis

*Cefotaksim ne djeluje na sojeve vrste *Chlamydia*, te stoga u slučaju sumnje na infekciju klamidijom liječenje treba dopuniti odgovarajućim antibiotikom širokog spektra (tetraciklini, makrolidni antibiotici ili derivati kinolona).

Prevencija

Profilaktička primjena cefotaksima može smanjiti učestalost određenih post operativnih infekcija u bolesnika nakon operativnih zahvata koji su klasificirani kao kontaminirani ili potencijalno kontaminirani ili kod čistih zahvata gdje bi infekcija imala ozbiljne posljedice (abdominalna ili transvaginalna histerektomija, gastrointestinalne ili urogenitalne operacije).

Primjena cefotaksima putem injekcije ili infuzije tijekom carskog reza (nakon stezanja pupčane vrpce) može minimizirati rizik od post operativnih infekcija.
Prije kolorektalne operacije potrebno je provesti mehaničko čišćenje crijeva te se mogu primijeniti neapsorbirajući antibiotici.

Treba uzeti u obzir važeće smjernice radi odgovarajuće primjene antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje
Liječenje se može započeti i prije nego su dostupni rezultati ispitivanja osjetljivosti bakterija.

Odrasli
Preporučena dnevna doza je 3 x 1 g.

Međutim, doza se može mijenjati u ovisnosti prema težini infekcije, osjetljivosti uzročnika i zdravstvenom stanju bolesnika.

Preporuke doziranja kod različitih infekcija:
Gonoreja (nekomplicirana): 1 g jednokratno intramuskularno
Nekomplicirane infekcije: 1 g intravenski ili intramuskularno svakih 12 sati
Srednje teške i teške infekcije: 1 g intravenski ili intramuskularno svakih 8 sati

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

Vrlo teške infekcije opasne po život: 2 g intravenski svakih 8 sati. Doza se može po potrebi povisiti i do 12 g.
Za prevenciju kirurških infekcija: 1 g jednokratno intravenski, 30-60 minuta prije operacije.
Kod carskog reza: 1 g intravenski odmah po stezanju pupčane vrpce i potom 1 g nakon 6-12 sati

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad:
0-1 tjedan starosti: 50-100 mg/kg/dan samo intravenski, u dvije jednako podijeljene doze
2-4 tjedna starosti: 75-150 mg/kg/dan samo intravenski, u tri jednako podijeljene doze
(nema razlike u doziranju za nedonoščad)

Dojenčad i djeca
Do tjelesne težine od 50 kg, a prema težini bolesti: 50-100 mg/kg/dan, kod djece do 30 mjeseci starosti primjenjuje se samo intravenski, u 3-4 jednako podijeljene doze. Kod infekcija koje su opasne po život (meningitis) više doze mogu biti opravdane - do 100-200 mg/kg/dan, u 4-6 jednako podijeljenih doza. Iznad težine od 50 kg primjenjuju se iste doze kao za odrasle, prema individualnoj procjeni, ali doza ne smije biti veća od 12 g/dan.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Zbog ekstrarenalne eliminacije, dozu cefotaksima je potrebno smanjiti jedino kod teškog zatajenja bubrega.

Nakon uobičajene početne doze od 1 g, dnevna doza treba biti reducirana na polovicu uobičajene doze u pacijenata s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min, pri čemu interval doziranja ostaje nepromijenjen.

Prevencija

Perioperativna profilaksa
1-2 g jednokratno intravenski, što je moguće bliže početku operacije. U slučaju da operacija traje dulje od 90 minuta, opravdano je dodati dozu antibiotika.

Bolesnici na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi
1-2 g dnevno ovisno o tijeku infekcije i općem stanju bolesnika, primjenjeno na dan hemodijalize, nakon završetka dijalize.

<u>Način primjene</u>
Primjenjuje se intravenski (kao bolus injekcija ili kao infuzija) ili intramuskularno.
Ukoliko se primijenjuje intramuskularno, lijek se mora otopiti u 1%-tnom lidokainkloridu.
Kod djece do 30 mjeseci starosti lijek se smije dati otopljen samo u sterilnoj vodi za injekciju, intravenski.

Intravenska primjena
Otopinu je potrebno primijeniti putem intravenske injekcije kroz 3 do 5 minuta. Vrijeme injiciranja intravenske injekcije ne smije biti kraće od 3-5 minuta. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su potencijalno životno ugrožavajuće srčane aritmije, kod primjene brze injekcije putem centralnog venskog katetera,
Intravenskom infuzijom lijek treba primijeniti kroz 20 do 60 minuta.

Intramuskularna primjena
Intramuskularnu injekcijue treba primijeniti duboko u gluteus kod odraslih i djece starije od 30 mjeseci. Ukoliko je potrebno, intravenska injekcija se može primijeniti u mišić, ali treba izbjegavati injekcije volumena većeg od 4 ml.
Ako je potrebno primijeniti jednokratno više od 2 g ili ako se doza od 1g mora dati češće od dvaput dnevno, preporuča se intravenska primjena cefotaksima.

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

Cefotaksim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
1 g cefotaksima otopljen u 14 mL vode za injekciju tvori fiziološku otopinu. Sadrži 2,1 mmol natrija.

Cefotaksim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
2 g cefotaksima otopljen u 28 mL vode za injekciju tvori fiziološku otopinu. Sadrži 4,2 mmol natrija.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Cefotaksim je kontraindiciran u bolesnika s:
- preosjetljivosti na cefotaksim i/ili drugi cefalosporinski antibiotik;
- anamnezom anafilaktičke reakcije na penicilinske antibiotike - može se javiti križna preosjetljivost između cefalosporina i penicilina (vidjeti dio 4.4).

Cefotaksim otopljen lidokainom ne smije se primijeniti:
- intravenski;
- kod djece mlađe od 30 mjeseci;
- u bolesnika s poznatom preosjetljivosti na lidokain ili drugi anestetik amidnog tipa;
- u bolesnika s dijagnozom srčanog bloka bez pacemakera;
- u bolesnika s teškim zatajenjem srca.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anafilaktičke reakcije
Ozbiljne te u nekim slučajevima i smrtonosne reakcije preosjetljivosti (anafilaksija) prijavljene su u pacijenata koji su bili liječeni cefotaksimom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Prije svakog novog ciklusa liječenja ovim lijekom treba se podrobno informirati o reakcijama preosjetljivosti, posebno o preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.
Ukoliko nastupi reakcija preosjetljivosti, treba prekinuti liječenje cefotaksimom Primjena cefotaksima je je strogo kontraindicirana u bolesnika s prethodno utvrđenom brzom reakcijom preosjetljivosti na cefalosporine. U slučaju sumnje, liječnik mora biti prisutan tijekom prve primjene lijeka kako bi mogao brzo reagirati u slučaju anafilaktičke reakcije.

Budući da postoji 5-10% slučajeva križne preosjetljivosti između penicilina i cefalosporina, cefalosporini se moraju primijeniti uz poseban oprez u bolesnika koji su preosjetljivi na penicilin te je potreban pažljivi nadzor tijekom prve primjene. Preosjetljivost (anafilaktička reakcija) koja se opaža između ova dva tipa antibiotika može biti vrlo ozbiljna, čak i smrtonosna.
U pacijenata s alergijskom predispozicijom ili bronhalnom astmom također je potrebno cefotaksim primjenjivati s oprezom.

Teške kožne reakcije
Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis,* AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s liječenjem cefotaksimom.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima kožnih reakcija.
Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, terapiju cefotaksimom je potrebno odmah obustaviti. Ako je bolesnik razvio AGEP, SJS, TEN ili DRESS kod liječenja cefotaksimom,

HALMED
25 - 02 - 2025
ODOBRENO

liječenje cefotaksimom ne smije se ponovno započeti i mora se trajno prekinuti.

U djece se pojava osipa može zamijeniti s osnovnom infekcijom ili drugim infektivnim procesom, a liječnici trebaju razmotriti mogućnost reakcije na cefotaksim u djece kod koje se tijekom terapije cefotaksimom razviju simptomi osipa i vrućice.

Prekomjerni rast neosjetljivih organizama
Kao i kod drugih antibiotika širokog spektra, primjena cefotaksima može uzrokovati prekomjerni rast vrste *Candida* i, posebno ako je liječenje dugotrajno, prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama kao što su *Enterococcus* spp. i *Clostridiodes* (formerly *Clostridium*) *difficile*. Ukoliko dođe do prekomjernog rasta treba prekinuti liječenje antibiotikom i primijeniti odgovarajuće liječenje. Nužno je periodično provjeravati bolesnikovo stanje.

Pseudomembranozni kolitis (dijareja povezana s *Clostridioides difficile*)
Pseudomembranozni kolitis (dijareja povezana s *Clostridioides difficile*) sa simptomima teške i/ili perzistentne dijareje može se razviti tijekom liječenja ili u početnim tjednima nakon završetka liječenja. Dijagnoza ovog rijetkog, ali moguće smrtonosnog stanja se može potvrditi endoskopskim ili histološkim pregledom. Dijareja povezana s *Clostridioides difficile* može varirati od lagane do ugrožavajuće za život koja je u svom najtežem obliku pseudomembranozni kolitis. Kod pojave dijareje u bolesnika koji primaju cefotaksim treba odmah razmotriti ovu dijagnozu.
Već pri sumnji na pseudomembranozni kolitis treba odmah prekinuti liječenje cefotaksimom i odmah započeti s odgovarajućim liječenjem antibioticima.
Bolest povezana s *Clostridioides difficile* može se dodatno pogoršati fekalnom stazom. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku crijeva.

Hematološke reakcije
Kao i kod drugih beta-laktamskih antibiotika, leukopenija, neutropenija i, rjeđe, agranulocitoza mogu se razviti tijekom liječenja cefotaksimom, osobito tijekom dulje primjene. Stoga, kod liječenja duljeg od 7 do 10 dana potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku, posebno broj eritrocita, leukocita i trombocita, te ukoliko se pojavi neutropenija prekinuti liječenje. Zabilježeni su pojedini slučajevi eozinofilije i trombocitopenije, rapidno reverzibilni po prestanku liječenja kao i slučajevi hemolitičke anemije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
U pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom, dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2).
Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene cefotaksima s aminoglikozidima, probenecidom ili drugim nefrotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.5). U ovih pacijenata, kao i u starijih i onih s postojećim oštećenjem bubrega, potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju.

Neurotoksičnost
Nakon primjene visokih doza beta laktamskih antibiotika, uključujući cefotaksim, posebno u pacijenata s renalnom insuficijencijom, može nastupiti encefalopatija (poremećaj svijesti, poremećaj kretanja i konvulzije) (vidi dio 4.8).
Pacijente treba savjetovati da u slučaju pojave ovih reakcija, a prije nastavka liječenja, odmah izvjeste liječnika.

Mjere opreza kod primjene
U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u pojedinih su bolesnika prijavljeni slučajevi potencijalno životno ugrožavajuće aritmije nakon brze intravenske primjene cefotaksima putem centralnog venskog katetera. Stoga je potrebno pridržavati se preporučenog vremena za injekciju ili infuziju (vidjeti dio 4.2).

HALMED
25 - 02 - 2025
ODOBRENO

Vidjeti dio 4.3 za kontraindikacije kod primjene otopina koje sadrže lidokain.

Utjecaji na laboratorijske testove
Kao i s drugim cefalosporinima, Coombsov test može biti pozitivan u nekih pacijenata liječenih cefotaksimom. Ovo može utjecati i na križnu probu krvi.

Testiranje glukoze u urinu s nespecifičnim reducirajućim reagensima može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima. Ovaj fenomen nije uočen u testovima na bazi glukoza-oksidaze.

Sadržaj natrija
Cefotaksim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ovaj lijek sadrži 48 mg natrija po 1,0 g doze, što odgovara 0,024% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Cefotaksim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ovaj lijek sadrži 96 mg natrija po 2,0 g doze, što odgovara 0,048% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bakteriostatski lijekovi
Istodobna primjena s bakteriostatskim antibakterijskim lijekovima, npr. tetraciklinima i kloramfenikolom, može dovesti do antagonističkog učink.

Urikozurici
Probenecid utječe na renalni tubularni transfer cefotaksima i u terapijskim dozama rezultira otprilike dvostruko višom izloženosti cefotaksimu i upola smanjenim bubrežnim klirensom. Zbog široke terapijske širine cefotaksima, nije potrebno reducirati dozu u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4. 4).

Aminoglikozidni antibiotici i diuretici
Kao i drugi cefalosporini, cefotaksim može povećati nefrotoksične učinke nefrotoksičnih lijekova kao što su aminoglikozidi ili potentni diuretici (npr.furosemid). Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju u ovih pacijenata (vidjeti dio 4.4).

Oralni kontraceptivi
U kombinaciji s oralnim kontraceptivima, cefotaksim može umanjiti njihovu djelotvornost. Stoga se za vrijeme liječenja cefotaksimom preporuča korištenje dodatnih metoda kontracepcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija
Cefotaksim smanjuje djelotvornost oralnih kontraceptiva. Stoga tijekom liječenja cefuroksimom treba koristiti alternativnu djelotvornu i sigurnu metodu kontracepcije.

Trudnoća
Sigurnost primjene cefotaksima u trudnoći nije ustanovljena.
Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost. Međutim, ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja na trudnicama

Cefotaksim prelazi placentarnu barijeru. Stoga cefotaksim ne bi trebalo primjenjivati tijekom trudnoće,

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

pogotovo tijekom prvog tromjesečja, osim ako očekivana korist ne nadmašuje potencijalni rizik.

Dojenje
Cefotaksim se izlučuje u majčino mlijeko i stoga može utjecati na fiziološku intestinalnu floru dojenčeta te se dijareja, kolonizacija gljivicama poput kvasaca i senzibilizacija dojenčeta ne može isključiti.
Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili odustati od liječenja cefotaksimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cefotaksim se povezuje s omaglicom koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.
Visoke doze cefotaksima, pogotovo u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, mogu prouzročiti encefalopatiju (poremećaj svijesti, poremećaj kretanja i konvulzije) (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba upozoriti da ne voze ili ne rade sa strojevima ukoliko osjete bilo koji od navedenih simptoma.
U navedenim slučajevima treba se uzdržati od upravljanja vozilom i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave povezane s primjenom cefotaksima su rijetke i općenito blage i prolazne. Sljedeće nuspojave se mogu javiti:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo česte (≥1/10)**	**Česte (≥1/100 do <1/10)**	**Manje česte (≥1/1000 do <1/100)**	**Nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)***
Infekcije i infestacije				superinfekcija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, eozinofilija, trombocitopenija	supresija koštane srži, pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4), hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			Jarisch-Herxheimer reakcija	anafilaktička reakcija, angioedem, bronhospazam, anafilaktički šok
Poremećaji živčanog sustava			konvulzije (vidjeti dio 4.4)	glavobolja, omaglica, encefalopatija (npr. gubitak svijesti, poremećaj kretanja) (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji				aritmija nakon brze bolus primjene kroz centralni venski kateter
Poremećaji probavnog sustava			dijareja	mučnina, povraćanje, abdominalna bol, pseudomembranozni

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

				kolitis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči			povišenje jetrenih enzima (ALT, AST, LDH, gama-GT i/ili alkalne fosfataze) i/ili bilirubina	hepatitis* (ponekad sa žuticom)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, pruritus, urtikarija	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, (vidjeti dio 4.4) akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			smanjenje funkcije bubrega/povećanje razine kreatinina (pogotovo kad se daje u kombinaciji s aminoglikozidima)	akutno zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4.), intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*kod i.m. primjene:* bol na mjestu primjene		vrućica, upalne reakcije na mjestu primjene uključujući flebitis /tromboflebitis	*kod i.m. primjene:* (obzirom da otapalo sadrži lidokain) sistemske reakcije na lidokain

* iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Jarisch-Herxheimer reakcija

Tijekom liječenja borelioze može se tijekom prvih dana liječenja razviti Jarisch-Herxheimerova reakcija. Reakcija se očituje s visokom temperaturom, vrućicom, groznicom, glavoboljom i bolovima u zglobovima.

Nakon višetjednog liječenja borelioze (lajmska bolest) prijavljeni su jedan ili više sljedećih simptoma: kožni osip, svrbež, vrućica, leukopenija, povišenje jetrenih enzima, otežano disanje, bolovi u zglobovima. Ove pojave djelomično odgovaraju simptomima osnovne bolesti liječenih pacijenata.

Poremećaji jetre i žuči

Primijećeno je povišenje jetrenih enzima (ALT, AST, LDH, gama-GT i/ili alkalne fosfataze) i/ili bilirubina. Ova laboratorijska odstupanja rijetko prelaze dvostruku vrijednost gornje granice normalnog raspona i ukazuje na različite oblike oštećenja jetre, obično kolestatska i najčešće asimptomatska.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja uglavnom odgovaraju profilu nuspojava.
Postoji rizik reverzibilne encefalopatije u slučajevima primjene visokih doza beta-laktamskih antibiotika uključujući cefotaksim.
U slučaju predoziranja, osim prestanka primjene lijeka valja primijeniti odgovarajuće liječenje koje uključuje ubrzavanje eliminacije lijeka i simptomatsko liječenje nuspojava (npr. konvulzije). Ne postoji specifični antidot. Razina cefotaksima u serumu se može sniziti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Beta-laktamski antibiotici, cefalosporini. ATK oznaka: J01DD01

Mehanizam djelovanja
Cefotaksim je cefalosporin treće generacije, baktericidni antibiotik širokog spektra djelovanja. Baktericidno svojstvo cefotaksima se temelji na inhibiciji sinteze bakterijske stijenke.

Mehanizam rezistencije
Bakterijska rezistencija na cefotaksim može uslijediti zbog stvaranja proširenog spektra beta-laktamaza koje mogu učinkovito hidrolizirati cefalosporine, zbog indukcije i/ili stabilne aktivacije AmpC enzima, zbog nepropusnosti bakterijske membrane ili mehanizma bakterijskih efluksnih pumpa.

Antibakterijski spektar cefotaksima

Gram-pozitivni aerobi
Staphylococcus aureus (sojevi koji stvaraju i sojevi koji ne stvaraju penicilinazu)
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pyogenes (skupina A)
Streptococcus agalactiae (skupina B)
Streptococcus pneumoniae (*Streptococcus faecalis* i ostali iz skupine D sojeva *Streptococcus* spp. su obično rezistentni!)
Corynebacteria

Gram-negativni aerobi
Neisseria gonorrhoeae (sojevi koji stvaraju i sojevi koji ne stvaraju penicilinazu)
Neisseria meningitidis
neki sojevi *Pseudomonas*
Enterobakterije:
Escherichia coli
Enterobacter spp. (neki su sojevi rezistentni!)
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Klebsiella spp.
Citrobacter spp.
Morganella morganii
Shigella

HALMED
25 - 02 - 2025
ODOBRENO

Serratia spp.
Haemophilus influenzae (uključujući sojeve rezistentne na ampicilin)

Gram-pozitivni anaerobi
Peptostreptococcus spp.
Clostridioides spp. (*Clostridioides difficile* je uglavnom rezistentan!)

Gram-negativni anaerob
Bacteroides spp, među njima neki sojevi *Bacteroides fragilis*

Rezistentni sojevi:
MRSA, MRSE sojevi
Enterococcus spp.
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
većina sojeva *Bacteroides fragilis* i *Clostridioides difficile*

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon intravenske primjene bolusa od 1000 mg srednja vršna razina cefotaksima u plazmi obično je u rasponu 81-102 µg/mL. Nakon doza od 500 mg i 2000 mg razina u plazmi je 38, odnosno 200 µg/mL. Nema dokaza akumulacije kroz 10 ili 14 dana nakon primjene 1000 mg intravenski ili 500 mg intramuskularno.

Nakon intravenske infuzije 1 g cefotaksima kroz 30 minuta prividni volumen distribucije u dinamičkoj ravnoteži iznosi 21,6 l/1,73m^2.

Razina cefotaksima u cerebrospinalnoj tekućini je niža kad moždane ovojnice nisu upaljene, ali iznosi između 3 i 30 µg/mL kod djece s meningitisom. Cefotaksim obično prolazi krvno-moždanu barijeru i postiže razinu koja prelazi najniže inhibicijske koncentracije za uobičajene osjetljive patogene kod upale moždanih ovojnica.
Nakon primjene doze od 1 ili 2 g postiže se razina cefotaksima od 0,2-5,4 g/mL u gnojnom sputumu, bronhalnom sekretu i pleuralnoj tekućini, a koja inhibira većinu Gram-negativnih bakterija. Nakon uobičajenih doza za liječenje postiže se razina lijeka koja će djelovati protiv većine osjetljivih mikroorganizama, podjednako u ženskim reprodukcijskim organima, tkivu prostate, intersticijskoj tekućini, tkivu bubrega, intraperitonealnoj tekućini i stjenki žučnog mjehura. U žuči se postižu visoke razine cefotaksima i njegovog metabolita dezacetil cefotaksima.

Biotransformacija i eliminacija
Cefotaksim se djelomično metabolizira prije izlučivanja. Osnovni metabolit, dezacetil-cefotaksim je mikrobiološki aktivan. Većina doze cefotaksima se izlučuje urinom - oko 60% u nepromijenjenom obliku i 24% kao dezacetil-cefotaksim. Klirens plazme iznosi između 260 i 390 mL/min, a bubrežni klirens 145 do 217 mL/min.

Nakon intravenske primjene cefotaksima u zdravih odraslih osoba poluvijek eliminacije cefotaksima iznosi 0,9 do 1,14 sati, a za dezacetil-cefotaksim oko 1,3 sata
Kod novorođenčadi, gestacijska i kronološka starost utječu na farmakokinetiku, te je poluvijek eliminacije produžen kod nedonoščadi i novorođenčadi sa smanjenom težinom kod iste starosti.
Kod bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega poluvijek eliminacije cefotaksima je produžen najmanje na 2,5 sata, dok je kod dezacetil-cefotaksima produžen na 10 sati.

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazjuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Cefotaksim i aminoglikozidi se ne smiju miješati u istoj štrcaljki ili perfuzijskoj otopini.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rekonstituirani lijek mora se primijeniti odmah nakon razrjeđenja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.
Kad stoji, boja rekonstituirane otopine može postati intenzivnija.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cefotaksim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju je pakiran u bezbojne staklene bočice (staklo tipa III) od 10 ml s bromobutilnim gumenim čepom promjera 20 mm, 1 ili 10 bočica u kutiji.

Cefotaksim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju je pakiran u bezbojne staklene bočice (staklo tipa III) od 20 ml s bromobutilnim gumenim čepom promjera 20 mm, 1 ili 10 bočica u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za primjenu se mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Cefotaksim je kompatibilan sa sljedećim otopinama:

- voda za injekciju;
- natrijev klorid 0,9 %-tna otopina;
- 1%-tna otopina lidokainklorida.

<u>Upute za rekonstituciju</u>

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

Intramuskularna primjena
Sadržaj lijeka Cefotaksim AptaPharma 1 g u bočici treba rekonstituirati s 4 mL, a lijeka Cefotaksim AptaPharma 2 g u bočici s 5 mL sterilne vode za injekciju ili sterilne 1%-tne otopine lidokainklorida, uz protresanje. Primjenjuje se kao duboka intramuskularna injekcija.

Otopine rekonstituirane s lidokainkloridom ne smiju se primijeniti intravenski!

Intravenska primjena
Bolus intravenska injekcija - sadržaj lijeka Cefotaksim AptaPharma 1 g u bočici treba rekonstituirati s najmanje 4 mL, a lijeka Cefotaksim AptaPharma 2 g u bočici s najmanje 10 mL sterilne vode za injekciju, uz protresanje. Injicirajte kroz 3-5 minuta. Tijekom istraživanja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena je kod pojedinih bolesnika životno ugrožavajuća aritmija nakon brze bolus primjene cefotaksima kroz centralni venski kateter.

Intravenska infuzija
Sadržaj lijeka Cefotaksim AptaPharma 1 g u bočici treba rekonstituirati s 4 mL sterilne vode za injekciju uz protresanje i potom razrijediti s 40-50 mL jedne od sljedećih infuzijskih otopina: natrijev klorid 0,9%-tna otopina ili sterilna voda za injekciju. Kratka intravenska infuzija se daje kroz 20 minuta.

Intravenska drip infuzija
Sadržaj lijeka Cefotaksim AptaPharma 2 g u bočici treba rekonstituirati s 10 mL sterilne vode za injekciju uz protresanje i potom razrijediti sa 100 mL 0,9%-tne otopine natrijevog klorida. Intravenska drip infuzija se daje kroz 50-60 minuta.

Cefotaksim i aminoglikozidi se ne smiju miješati u istoj štrcaljki ili perfuzijskoj otopini.

Nakon rekonstitucije, boja otopine je blijedo žuta do intenzivno žuta. Ne smije se upotrijebiti ako ima neotopljenih čestica. Rekonstituirana otopina je za jednokratnu upotrebu. Ostatke pripremljene otopine treba odbaciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija
Telefon: +386 51 300 343
Fax: +386 59 336 941

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cefotaksim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-195917000

Cefotaksim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-213826852

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.06.2020.
Datum obnove odobrenja: 25.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25.02.2025.

H A L M E D
25 - 02 - 2025
O D O B R E N O