

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefotaxime Dali Pharma, 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka Cefotaxime Dali Pharma 0,5 g zawiera 0,524 g cefotaksymu sodowego co odpowiada 0,5 g cefotaksymu.

Każdy gram (1000 mg) Cefotaxime Dali Pharma 0,5 g zawiera 2,1 mmol (48 mg) sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Cefotaxime Dali Pharma 0,5 g jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek biały do lekko żółtego.

pH zrekonstruowanego roztworu wynosi 4,5-6,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefotaxime Dali Pharma jest wskazany w poważnych zakażeniach, jeśli są one spowodowane przez patogeny wrażliwe na cefotaksym (patrz punkt 5.1):

- zakażenie dróg oddechowych,
- zakażenie gardła, nosa i uszu,
- zakażenie nerek i dróg moczowych,
- zakażenie skóry i tkanek miękkich,
- zakażenie kości i stawów,
- zakażenie narządów płciowych, w tym rzeżączka,
- zakażenie brzucha (w tym zapalenie otrzewnej),
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- borelioza (szczególnie stadia II i III),
- posocznica,
- zapalenie wsierdza.

Profilaktyka okołoperacyjna, gdy u pacjenta występuje większe ryzyko zakażenia.

Podczas stosowania Cefotaxime Dali Pharma należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i droga podawania zależą od ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu i stanu pacjenta. Doświadczenie kliniczne pokazuje, że Cefotaxime Dali Pharma należy podawać dożylnie w ciężkich i skomplikowanych zakażeniach.

Dorośli

Zalecana dawka wynosi od 1 do 2 g cefotaksymu co 12 godzin. W ciężkich przypadkach dawkę dobową można zwiększyć do 12 g. Dawki dobowe do 6 g można podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze co 12 godzin. Wyższe dawki dobowe należy podzielić na co najmniej 3 do 4 dawek pojedynczych w odstępach co 8 lub 6 godzin.

Patrz Tabela 1.

Tabela 1. Tabela 1. Poniższa tabela może służyć jako wskazówka dotycząca dawkowania:

Rodzaj zakażenia	Pojedyncza dawka Cefotaxime Dali Pharma	Odstęp pomiędzy dawkami	Dobowa dawka Cefotaxime Dali Pharma
Typowe zakażenia, w których można wykryć lub podejrzewać wrażliwy patogen	1g	12 godzin	2g
Zakażenia, w których można wykryć lub podejrzewać różne patogeny o wrażliwości średniej do wysokiej	2g	12 godzin	4g
Niewyjaśnione zakażenia bakteryjne, których nie można zlokalizować i gdy stan pacjenta jest zagrożony	2-3g	8 godzin do 6 godzin do 4 godzin	6 g do 8 g do 12 g

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

Młodzież w wieku powyżej 12 lat otrzymuje taką samą dawkę jak dorośli.

Dzieci w wieku do 12 lat

Niemowlętom i dzieciom w wieku do 12 lat, w zależności od ciężkości zakażenia, należy podawać od 50 do 100 mg cefotaksymu (nie więcej niż 150 mg) na kilogram masy ciała na dobę, podzielone na jednakowo duże dawki pojedyncze, które podaje się w 12- (do 6) godzinnych odstępach. W indywidualnych przypadkach - szczególnie w sytuacjach zagrażających życiu - konieczne może być zwiększenie dawki dobowej do 200 mg cefotaksymu na kg masy ciała.

U wcześniaków, biorąc pod uwagę nie w pełni rozwiniętą czynność nerek skutkującą zmniejszeniem klirensu nerkowego, nie należy przekraczać dawek 50 mg cefotaksymu na kilogram masy ciała na dobę.

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Rzeżączka

W leczeniu rzeżączki u dorosłych 0,5 g cefotaksymu podaje się domięśniowo w pojedynczej dawce. W przypadku mniej wrażliwych szczepów konieczne może być zwiększenie dawki. Należy wykluczyć kiłę przed rozpoczęciem leczenia.

Profilaktyka zakażeń okołoperacyjnych

W okołoperacyjnej profilaktyce zakażeń zaleca się podanie 1–2 g cefotaksymu na 30–60 minut przed rozpoczęciem operacji. W zależności od ryzyka zakażenia tę samą dawkę można podawać wielokrotnie.

Borelioza

Obowiązuje dawka dobową 6 g cefotaksymu (przez 14 do 21 dni). Dawka dobową jest zwykle dzielona na 3 dawki podzielone (2 g cefotaksymu 3 razy na dobę), ale w indywidualnych przypadkach może być również podana w 2 dawkach podzielonych (3 g cefotaksymu 2 razy na dobę). Te zalecenia dotyczące dawkowania nie są oparte na kontrolowanych badaniach klinicznych, ale na indywidualnych obserwacjach.

Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone produktem Cefotaxime Dali Pharma z aminoglikozydami jest wskazane bez wcześniejszego antybiogramu w przypadku ciężkich, zagrażających życiu zakażeń. W połączeniu z aminoglikozydami należy wziąć pod uwagę czynność nerek. Aminoglikozydy należy podawać oddzielnie od Cefotaxime Dali Pharma (patrz także punkt 6.2).

W przypadku zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* wskazane może być skojarzenie również z innymi antybiotykami skutecznymi przeciwko *Pseudomonas*.

Jednoczesne stosowanie z innymi odpowiednimi antybiotykami może być również wskazane w profilaktyce zakażeń u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Po normalnej dawce nasycającej, dawkę podtrzymującą u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 mL/minutę należy zmniejszyć do połowy normalnej dawki, zachowując odstęp między dawkami.

Pacjenci poddawani hemodializie otrzymują od 1 do 2 g cefotaksymu na dobę, w zależności od ciężkości zakażenia. W dniu hemodializy cefotaksym należy podać po zakończeniu dializy.

Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej otrzymują 1 do 2 g cefotaksymu na dobę, w zależności od ciężkości zakażenia. Cefotaksym nie jest eliminowany podczas dializy otrzewnowej.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Do wstrzyknięcia dożylnego 0,5 g cefotaksymu rozpuszcza się w co najmniej 2 mL wody do wstrzykiwań, a następnie wstrzykuje bezpośrednio do żyły przez 3 do 5 minut.

Podczas szybkiego wstrzyknięcia przez cewnik do żyły centralnej obserwowano potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca (patrz także punkt 4.4).

Wstrzyknięcie domięśniowe

Do wstrzyknięcia domięśniowego 0,5 g cefotaksymu rozpuszcza się w 2 mL wody do wstrzykiwań. Zastrzyk należy wykonać głęboko w mięsień pośladkowy. Bólu przy wstrzyknięciu domięśniowym można uniknąć, rozpuszczając 0,5 g cefotaksymu w 2 mL 1% roztworu lidokainy. Należy unikać iniekcji donaczyniowej, ponieważ lidokaina może prowadzić do nerwowości, tachykardii, zaburzeń przewodzenia w sercu, a także wymiotów i drgawek po podaniu dożylnym. Cefotaxime Dali Pharma z dodatkiem lidokainy nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 30 miesięcy. W przypadku stosowania dodatku lidokainy należy dokładnie zapoznać się ze sposobem przygotowania takiego roztworu.

Nie zaleca się wstrzykiwania więcej niż 4 mL z jednej strony. Jeśli dawka dobową przekracza 2 g cefotaksymu lub jeśli Cefotaxime Dali Pharma jest wstrzykiwany więcej niż dwa razy na dobę, zaleca się wstrzyknięcie dożylnie.

Czas trwania leczenia zależy od przebiegu choroby.

4.3 Przeciwwskazania

Ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego, produkt Cefotaxime Dali Pharma jest przeciwwskazany we wcześniej znanych reakcjach nadwrażliwości typu bezpośredniego lub ciężkich reakcjach nadwrażliwości na cefotaksym sodu i inne cefalosporyny, a także w anafilaksji na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe.

Produkt Cefotaxime Dali Pharma z domieszką lidokainy nie może być stosowany:

- drogą dożylną
- u dzieci w wieku poniżej 30 miesięcy
- u osób z wcześniejszą nadwrażliwością na ten produkt
- u pacjentów z blokiem serca bez wszczepionego rozrusznika
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca

W przypadku stosowania dodatku lidokainy należy dokładnie zapoznać się ze sposobem przygotowania takiego roztworu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania cefotaksymu mogą wystąpić poważne ostre (w tym zakończone zgonem) reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja do wstrząsu) (patrz punkty 4.3 i 4.8). W takich przypadkach należy przerwać stosowanie cefotaksymu i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. terapię przeciwwstrząsową).

Należy zachować ostrożność przed zastosowaniem produktu Cefotaxime Dali Pharma u pacjentów z nadwrażliwością na penicylinę i inne antybiotyki beta-laktamowe, ponieważ może wystąpić alergia krzyżowa (przeciwwskazania do znanych reakcji nadwrażliwości patrz punkt 4.3).

Cefotaxime Dali Pharma należy również stosować ostrożnie u pacjentów z innymi rodzajami reakcji alergicznych (np. z katarą sienną lub astmą oskrzelową), ponieważ ryzyko poważnych reakcji nadwrażliwości jest w tych przypadkach zwiększone.

Ciężkie reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w związku ze stosowaniem cefotaksymu zgłaszano występowanie poważnych niepożądanych reakcji skórnych (SCAR), tym ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

W momencie przepisania leku należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych dotyczących reakcji skórnych.

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić cefotaksym. Jeśli podczas stosowania cefotaksymu u pacjenta wystąpi AGEP, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka lub zespół DRESS, nie należy rozpoczynać ponownie leczenia cefotaksymem i należy je trwale przerwać.

U dzieci pojawienie się wysypki może być mylone z zakażeniem podstawowym lub alternatywnym procesem zakaźnym, a lekarze powinni rozważyć możliwość wystąpienia reakcji na cefotaksym u dzieci, u których podczas leczenia cefotaksymem występują objawy wysypki i gorączki.

Choroba związana z *Clostridioides difficile* (np. rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego)

Ciężka i utrzymująca się biegunka podczas lub w ciągu pierwszych kilku tygodni po leczeniu może być chorobą związaną z *Clostridioides difficile*, która w najcięższej postaci jako rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, może prowadzić do zgonu. Rozpoznanie można potwierdzić za pomocą badań endoskopowych lub histologicznych. W przypadku podejrzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego należy natychmiast przerwać leczenie cefotaksymem i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie (np. podanie specjalnych antybiotyków (lub) produktów leczniczych chemioterapeutycznych, których skuteczność została udowodniona klinicznie). Nie wolno przyjmować leków hamujących perystaltykę jelit. Chorobie związanej z *Clostridioides difficile* można sprzyjać zastój kału.

Reakcje hematologiczne

Może wystąpić leukopenia, neutropenia i rzadziej niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia lub agranulocytoza, szczególnie po długotrwałym stosowaniu. Z tego powodu morfologię krwi należy sprawdzić w przypadku leczenia trwającego dłużej niż 7 do 10 dni. Jeśli liczba krwinek ulegnie zmianie, należy rozważyć przerwanie leczenia cefotaksymem.

Zgłoszono kilka przypadków eozynofilii i małopłytkowości, szybko odwracalne po odstawieniu cefotaksymu, podobnie jak przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz także punkt 4.8).

Encefalopatia

Antybiotyki beta-laktamowe, w tym cefotaksym, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia encefalopatii u pacjenta, np. z pojawieniem się drgawek, splątania, zaburzeń świadomości i zaburzeń ruchowych. Jest to szczególnie prawdopodobne w przypadku stosowania dużych dawek, przedawkowania lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.8 i 4.9). Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem przy wystąpieniu takich reakcji; W ich przypadku wskazane jest pilne leczenie; po rozważeniu korzyści i ryzyka może być konieczne przerwanie leczenia produktem Cefotaxime Dali Pharma.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować zgodnie z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania aminoglikozydów, probenecydu lub innych nefrotoksycznych produktów leczniczych z cefotaksymem (patrz punkt 4.5). Należy monitorować czynność nerek u tych pacjentów, a także u osób w podeszłym wieku oraz z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek.

Środki ostrożności podczas użytkowania

Istnieją doniesienia, że u pojedynczych pacjentów po szybkim wstrzyknięciu cefotaksymu przez cewnik do żyły centralnej (CVC ang. central venous catheter) wystąpiły potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca. Dlatego należy przestrzegać zalecanej szybkości wstrzykiwania (patrz punkt 4.2).

Monitorowanie

Podobnie jak w przypadku każdego zastosowania antybiotyku, podawanie Cefotaxime Dali Pharma (szczególnie po długim okresie leczenia) może prowadzić do namnożenia patogenów, które są niewrażliwe na stosowany lek. Należy zwrócić uwagę na oznaki możliwego późniejszego zakażenia takimi patogenami. Zakażenia wtórne należy odpowiednio leczyć.

Cefotaxime Dali Pharma nie nadaje się do leczenia kiły.

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w zakażeniach wywołanych przez *Salmonella typhi*, *paratyphi A* i *paratyphi B*.

Wpływ na laboratoryjne testy diagnostyczne

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, test Coombsa może być dodatni u niektórych pacjentów leczonych cefotaksymem. Może to również wpłynąć na przebieg i wyniki próby krzyżowej. Testy wykazujące obecność glukozy w moczu mogą dawać fałszywie pozytywne wyniki. Zjawisko to dotyczy testów z niespecyficznymi odczynnikami redukującymi, nie występuje w testach opartych na oksydazie glukozowej.

Spożycie sodu

Cefotaxime Dali Pharma 0,5 g zawiera około 1 mmol (24 mg) sodu w każdej fiołce. Odpowiada to 1,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Należy to wziąć pod uwagę u osób z kontrolowaną zawartością sodu (niski poziom sodu / niski poziom soli) w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne antybiotyki

Cefotaksymu nie należy łączyć ze substancjami bakteriostatycznymi (np. tetracyklinami, erytromycyną, chloramfenikolem lub sulfonamidami), ponieważ *in vitro* zaobserwowano działanie antagonistyczne ze względu na ich działanie przeciwbakteryjne. Efekt synergiczny może powstać w połączeniu z aminoglikozydami.

Leki urykozuryczne

Probenecyd zaburza kanalikowy transfer cefotaksymu w nerkach i, w dawkach terapeutycznych, prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia ekspozycji na cefotaksym i połowicznego zmniejszenia

klirensu nerkowego. Ze względu na szeroki zakres terapeutyczny cefotaksymu nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast dostosowanie dawki może być wskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Aminoglikozydy i diuretyki

W połączeniu z potencjalnie uszkadzającymi nerki produktami leczniczymi (takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe, polimyksyna B i kolistyna) lub silnymi lekami moczopędnymi (takimi jak furosemid), podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, należy monitorować czynność nerek, ponieważ zwiększa to nefrotoksyczność wymienionych substancji (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania cefotaksymu podczas ciąży nie zostało ustalone. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Nie ma jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

U ludzi cefotaksym przenika przez łożysko. Dlatego cefotaksymu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Cefotaksym przenika do mleka ludzkiego.

Jeśli podczas karmienia piersią zostanie zastosowany Cefotaxime Dali Pharma, może to mieć wpływ na fizjologiczną florę jelitową, u dziecka może wystąpić biegunka i kolonizacja nowymi szczepami, a także może wystąpić uczulenie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też unikać leczenia produktem Cefotaxime Dali Pharma. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści z karmienia piersią dla dziecka, jak i korzyść wynikającą z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doświadczenie pokazuje, że cefotaksym w małych i średnich dawkach nie ma wpływu na zdolność koncentracji i reakcji.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, takie jak zawroty głowy lub encefalopatia (mogące wiązać się z drgawkami, splątaniem, zaburzeniami świadomości i upośledzeniem czynności ruchowych), nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) ¹
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Nadkażenia (patrz punkt 4.4), np. kandydoza jamy ustnej lub pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Granulocytopenia, leukocytopenia, eozynofilia, Małopłytkowość	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja Jarischa-Herxheimera ²	Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki (patrz punkt 4.4)	Ból głowy, zawroty głowy, encefalopatia ³ (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca				Tachykardia, arytmia po szybkim podaniu bolusa za pomocą CVC
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			Biegunka, utrata apetytu	Nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie jelit (również krwotoczne), rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, LDH, gamma GT i/lub fosfatazy alkalicznej) i(lub) bilirubiny ⁴	Zapalenie wątroby ¹ (ewentualnie z żółtaczką)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, świąd, pokrzywka	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella), ostra uogólniona osutka kropkowa (patrz punkt 4.4), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Problemy ze stawami (np. obrzęk)		

Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia czynności nerek i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika (szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z aminoglikozydami)	Ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), śródmiaższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	W przypadku preparatów domięśniowych: ból w miejscu wstrzyknięcia		Gorączka, reakcje zapalne w miejscu podania, w tym zapalenie żył i (lub) zakrzepowe zapalenie żył	Uczucie gorąca i wymioty po szybkim wstrzyknięciu dożylnym

¹ Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

² Podczas leczenia zakażeń krętków (np. boreliozy) może rozwinąć się reakcja Jarischa-Herxheimera z gorączką, dreszczami, bólem głowy i problemami ze stawami.

Po kilku tygodniach leczenia boreliozy zgłoszono jeden lub więcej z następujących objawów: wysypka, swędzenie, gorączka, leukopenia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trudności w oddychaniu, problemy ze stawami. Objawy te częściowo odpowiadają objawom choroby podstawowej leczonych pacjentów.

³ Antybiotyki betalaktamowe, w tym cefotaksym, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia encefalopatii u pacjenta, czemu mogą towarzyszyć: pobudzenie centralnego układu nerwowego – drgawki, splątanie zaburzenia świadomości oraz zaburzenia ruchowe, mioklonie. Ryzyko takie występuje szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek, przedawkowania lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

⁴ Wzrost aktywności enzymu wątrobowego lub bilirubiny wskazuje na różne formy uszkodzenia wątroby (zwykle cholestatyczne, głównie bezobjawowe), wzrost ten rzadko przekracza dwukrotnie górną granicę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Fax: +48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, oprócz przerwania podawania leku, konieczne mogą być środki przyspieszające eliminację. Cefotaksym może być usuwany podczas hemodializy, jednak dializa otrzewnowa jest nieskuteczna w usuwaniu cefotaksymu. Nie ma antidotum.

Objawy przedawkowania

Zatrucie w ścisłym tego słowa znaczeniu jest nieznane u ludzi. Objawy w dużej mierze odpowiadają profilowi działań niepożądanych. Podczas stosowania antybiotyków beta-laktamowych, w tym cefotaksymu, istnieje ryzyko rozwoju encefalopatii z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, miokloniami, splątaniem, zaburzeniami świadomości, zaburzeniami ruchowymi i napadami padaczkowymi. Stosowanie dużych dawek, przedawkowania oraz u pacjentów z obniżoną czynnością

nerek, padaczką i zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych zwiększa ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego.

Środki nadzwyczajne

Skurcze wywołane centralnie można leczyć diazepamem lub fenobarbitem, ale nie fenytoiną. W przypadku reakcji anafilaktycznych należy podjąć typowe natychmiastowe środki, o ile to możliwe, z pierwszymi oznakami wstrząsu. W przeciwnym razie, w razie potrzeby zalecane jest leczenie objawowe działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, pozostałe antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny trzeciej generacji, kod ATC: J01DD01

Mechanizm działania

Mechanizm działania cefotaksymu polega na hamowaniu syntezy bakteryjnej ściany komórkowej (w fazie wzrostu) przez blokowanie białek wiążących penicylinę (ang. Penicillin-Binding Proteins, PBPs), np. transpeptydaz. Powoduje to działanie bakteriobójcze.

Zależność między farmakokinetyką i farmakodynamiką

Skuteczność zasadniczo zależy od czasu, w którym poziom substancji czynnej jest powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) patogenu.

Mechanizmy oporności

Inaktywacja antybiotyku przez beta-laktamazy:

- ESBLs (ang. Extended-Spectrum Beta-Lactamases, tj. beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym) występujące naturalnie np. w szczepach *Escherichia coli* lub *Klebsiella pneumoniae*
- beta-laktamazy typu AmpC, które mogą być wytwarzane konstytutywnie (np. przez *Enterobacter cloacae*) lub indukowalnie (pod wpływem czynnika zewnętrznego).

W przypadku zakażenia bakteriami, in vitro wrażliwymi na cefotaksym lecz ze zdolnością indukowanego wytwarzania beta-laktamazy typu AmpC, istnieje ryzyko selekcji szczepów opornych (zwanych mutantami z derepresorowanym genem AmpC), wytwarzającymi enzym konstytutywnie.

Zmniejszone powinowactwo PBPs do cefotaksymu, będące wynikiem:

- modyfikacji istniejących PBPs wskutek mutacji (jak ma to miejsce w przypadku oporności nabytej u pneumokoków i innych paciorkowców)
- wytworzenia dodatkowego PBP o zmniejszonym powinowactwie do cefotaksymu (np. u gronkowców opornych na metycylinę/oksacylinę)

Niewystarczająca penetracja cefotaksymu przez ścianę komórkową, co może prowadzić do namnożenia szczepów bakterii Gram-ujemnych, u których PBP nie są wystarczająco blokowane.

Czynne usuwanie leku z komórki poprzez błonowe pompy efflux, które mogą aktywnie transportować cefotaksym z komórki.

Cefotaksym wykazuje krzyżową oporność z ceftriaxonem, w niektórych przypadkach również z innymi penicylinami i cefalosporynami.

Wartości graniczne:

Cefotaksym jest badany przy użyciu standardowych serii rozcieńczeń. Określono następujące minimalne stężenia hamujące dla wrażliwych i odpornych drobnoustrojów:

Wartości graniczne EUCAST (Europejski Komitet ds. Testów Wrażliwości Przeciwdrobnoustrojowej, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2021 v 11.0

Patogen	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacterales</i> (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Enterobacterales</i> (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	— ¹⁾	— ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupy A, B, C, G) ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)	$\leq 0,5$ mg/L	$> 0,5$ mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> ³⁾	$\leq 0,125$ mg/L ³⁾	$> 0,125$ mg/L ³⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,125$ mg/L	$> 0,125$ mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i> ⁴⁾	$\leq 0,125$ mg/L ⁴⁾	$> 0,125$ mg/L ⁴⁾
PK-PD (Nie specyficzne dla gatunku) wartości graniczne	≤ 1 mg/L ⁵⁾	> 2 mg/L ⁶⁾

¹⁾ O wrażliwość *Staphylococcus* spp. na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksym, z wyjątkiem cefiksymu, ceftazydymu, ceftazydymu-awibaktamu, ceftibutenu i ceftolozanu-tazobaktamu, które nie mają wartości granicznych i nie powinny być stosowane w zakażeniach gronkowcowych. W przypadku środków podawanych doustnie należy zachować ostrożność, aby uzyskać wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Jeśli cefotaksym i ceftriakson są zgłaszane dla gronkowców wrażliwych na metycylinę, należy je podać jako „Wrażliwe, zwiększone narażenie” (I). Niektóre metycylinooporne *S. aureus* są wrażliwe na ceftarolinę i ceftobiprol.

²⁾ O wrażliwość *Streptococcus* spp. (grupy A, B, C i G) na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę benzylową.

³⁾ Wartości graniczne dotyczą również zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

⁴⁾ Niewrażliwe izolaty są rzadkie lub nie zostały jeszcze zgłoszone. Identyfikacja i wynik testu wrażliwości na substancje przeciwdrobnoustrojowe każdego takiego izolatu muszą zostać potwierdzone, a izolat przesłany do laboratorium referencyjnego.

⁵⁾ Oznaczanie MIC za pomocą mikrorozcieńczeń należy wykonać w zubożonym w żelazo podłożu Muellera-Hintona i postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi odczytu. Warunki testowania i instrukcje dotyczące odczytu można znaleźć na stronie http://www.eucast.org/guidance_document.

⁶⁾ Na podstawie docelowego PK-PD dla organizmu Gram-ujemnego

Występowanie nabytej oporności

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może wykazywać zmienność regionalną oraz ulegać dalszej modyfikacji w czasie. Dlatego wymagane są lokalne informacje na temat sytuacji oporności - szczególnie w celu odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli skuteczność cefotaksymu zostanie zakwestionowana ze względu na lokalną oporność, należy zasięgnąć porady ekspertów w zakresie terapii.

Szczególnie w przypadku poważnych zakażeń lub niepowodzenia terapii należy dążyć do diagnozy mikrobiologicznej z wykryciem patogenu i jego wrażliwości na cefotaksym.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z Narodowego programu ochrony antybiotyków (2020) od 2015 r. zaobserwowano w Polsce znamienne statystycznie wzrost oporności pałeczek *E. coli* na cefalosporyny III generacji. Polska ze wspomnianym odsetkiem należy do krajów o średnim odsetku szczepów opornych.

Przeprowadzona analiza lekowrażliwości *S. pneumoniae* wykazała 5,9% niewrażliwych na cefalosporyny III generacji (w tym 1,5% opornych na cefotaksym).

Zgodnie z rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie listy czynników alarmowych (2021) dwoinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) oporna na cefalosporyny III generacji znajduje się na liście czynników alarmowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Cefotaksym podaje się pozajelitowo. Po dożylnym wstrzyknięciu 1 g cefotaksymu stężenie w surowicy wynosiło około 81-102 mg/L po 5 minutach i 46 mg/L po 15 minutach. Osiem (8) minut po dożylnym wstrzyknięciu 2 g cefotaksymu zmierzono przy stężeniach w surowicy 167-214 mg/L.

Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie w surowicy (około 20 mg/L po 1 g) jest osiągane w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

Cefotaksym jest dobrze przepuszczalny dla tkanek, przenika przez barierę łożyskową i osiąga wysokie stężenie w tkankach płodu (do 6 mg/kg). Tylko niewielki procent przenika do mleka ludzkiego (stężenie w mleku ludzkim: 0,4 mg/L po 2 g). W stanach zapalnych opon mózgowo-rdzeniowych cefotaksym i desacetylo-cefotaksym przenikają do przestrzeni płynu mózgowo-rdzeniowego, a następnie osiągają terapeutycznie skuteczne stężenia (np. w przypadku zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne i pneumokoki). Pozorna objętość dystrybucji wynosi 21 - 37 L. Wiązanie z białkami wynosi około 25 - 40%.

Biotransformacja

Cefotaksym jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Około 15-25% dawki pozajelitowej jest wydalane jako cefotaksym O-deacetylu. Metabolit ma dobre działanie przeciwbakteryjne na różne patogeny.

Oprócz cefotaksymu deacetylu istnieją dwa nieaktywne laktony. Cefotaksym deacetylowy wytwarza lakton jako krótkotrwały produkt pośredni, którego nie można wykryć w moczu lub osoczu, ponieważ podlega szybkiej konwersji w stereoizomery laktonu z otwartym pierścieniem (pierścień beta-laktamowy). Są one również wydalane z moczem.

Eliminacja

Cefotaksym i cefotaksym deacetylowy są wydalone głównie przez nerki. Mały procent (około 2%) jest wydalany z żółcią. Podczas 6-godzinnego pobierania moczu 40–60% dawki jest odzyskiwane w postaci niezmienionej i około 20% jako cefotaksym deacetylu. Po dożylnym podaniu oznakowanego radioaktywnie cefotaksymu stwierdzono nieco więcej niż 80% podanej dawki w moczu; niezmieniona postać cefotaksymu stanowiła 50 do 60%, reszta składała się z 3 metabolitów.

Całkowity klirens cefotaksymu wynosi 240 - 390 mL/min, a klirens nerkowy 130 - 150 mL/min.

Okres półtrwania w surowicy wynosi 50-80 minut. Okres półtrwania u pacjentów w podeszłym wieku wynosił 120-150 minut.

W ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 3–10 mL/min) okres półtrwania cefotaksymu można wydłużyć do 2,5–10 godzin.

W tych warunkach cefotaksym gromadzi się tylko w niewielkim stopniu, w przeciwieństwie do aktywnych i nieaktywnych metabolitów.

Zarówno cefotaksym, jak i cefotaksym deacetylowy są w dużej mierze usuwane z krwi za pomocą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność Cefotaxime Dali Pharma jest bardzo niska. W badaniach na zwierzętach LD₅₀ po podaniu dożylnym było zależne od gatunku zwierzęcia. U myszy i szczurów LD₅₀ wynosi od 9 do 11 g/kg masy ciała. Po podaniu podskórnym wartości LD₅₀ dla 7-dniowych myszy i szczurów wynoszą od 6,1 do 7,4 g/kg masy ciała, a dla samic myszy 18,7 g/kg masy ciała.

Potencjał mutagenny

Badania *in vivo* na szpiku kostnym szczurów i myszy nie wykazały dowodów działania mutagennego na Cefotaxime Dali Pharma.

Toksyczność reprodukcyjna

Cefotaksym przenika przez łożysko. Po podaniu dożylnym 1 g Cefotaxime Dali Pharma w chwili urodzenia, w pierwszych 90 minutach po aplikacji wartości w surowicy pępowinowej wynosiła 14 µg/mL, która zmniejszyła się do około 2,5 µg/mL do końca drugiej godziny po aplikacji. W płynie owodniowym najwyższe stężenie po 3-4 godzinach wynosiło 6,9 µg/mL, wartość ta przekracza MIC dla większości patogenów Gram-ujemnych.

Badania na zwierzętach (na myszach i szczurach) nie wykazały dowodów szkodliwych właściwości produktu Cefotaxime Dali Pharma. Produkt nie wpłynął na płodność narażonych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z Cefotaxime Dali Pharma nie są kompatybilne:

- roztwór wodorowęglanu sodu,
- roztwory infuzyjne o pH większym niż 7,
- aminoglikozydy.

Cefotaxime Dali Pharma nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, dopóki nie zostanie zbadana mieszalność (zgodność z roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6).

Niezgodność z innymi antybiotykami i (lub) lekami chemioterapeutycznymi

Ze względu na niezgodność fizyko-chemiczną ze wszystkimi aminoglikozydami nie należy podawać cefotaksymu w strzykawce lub roztworze do infuzji z aminoglikozydami. Dwa antybiotyki należy wstrzykiwać z oddzielnych urządzeń w oddzielnych miejscach.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem:

2 lata

Roztwór po rekonstytucji:

Patrz punkt 6.4

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem: Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po rekonstrukcji: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 4 godziny przy przechowywaniu w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwarcia/rekonstytucji/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie będą one dłuższe niż czasy podane powyżej dla stabilności chemicznej i fizycznej podczas używania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefotaxime Dali Pharma 0,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej przezroczystej fiolce szklanej typu III o pojemności 15 mL, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutylowej typu I (miejscowo powleczonym FEP) i uszczelnionej szarym aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

10 zapieczętowanych fiolek zapakowanych jest w tekturowe pudełko.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja obsługi

Nie ma specjalnych wymagań dotyczących utylizacji.

Instrukcje przygotowania roztworów do wstrzykiwań

Roztwór należy stosować tylko wtedy, gdy jest przejrzysty i wolny od cząstek.

Cefotaxime Dali Pharma 0,5 g

Do wstrzyknięcia domięśniowego, 0,5 g cefotaksymu rozpuszcza się w 2 mL wody do wstrzykiwań lub 1% roztworze lidokainy.

Do podania dożylnego, 0,5 g cefotaksymu rozpuszcza się w co najmniej 2 mL wody do wstrzykiwań.

Cefotaksym jest kompatybilny z kilkoma powszechnie stosowanymi płynami do infuzji dożylnych: 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań, mleczan Ringera, roztwór Ringera do wstrzykiwań.

Podjąć tylko jedną dawkę.

Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dali Pharma GmbH
Brehmstraße 56
40239 Düsseldorf
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28158

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24/02/2025