

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cefotaxime Swyssi 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g cefotaximu (ve formě sodné soli cefotaximu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden gram přípravku Cefotaxime Swyssi obsahuje přibližně 48 mg (2,09 mmol) sodíku, viz bod 4.4.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až slabě žlutý prášek bez viditelných známek kontaminace.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Cefotaxim je indikován k léčbě následujících infekcí vyvolaných patogeny citlivými na cefotaxim (viz bod 5.1):

- infekce dolních cest dýchacích;
- infekce ledvin a horních močových cest;
- infekce kůže a měkkých tkání;
- infekce kostí nebo kloubů;
- genitální infekce včetně gonorey;
- intraabdominální infekce (včetně peritonitidy);
- meningitid;
- lymeská borrelióza (zejména stádia II a III);
- endokarditida;
- bakteriémie spojená nebo s podezřením na spojení s výše uvedenými infekcemi.

#### Profylaxe

Perioperační profylaxe, pokud je pacient vystaven zvýšenému riziku infekce.

Při používání cefotaximu je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antimikrobiálních látek.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování a způsob podání závisí na závažnosti infekce, citlivosti patogenu a stavu pacienta.

Klinické zkušenosti ukazují, že cefotaxim má být podáván intravenózně při těžkých a komplikovaných infekcích.

### *Dospělí a dospívající starší 12 let*

Dospělým a dospívajícím starším 12 let se obvykle podává 1 až 2 g cefotaximu každých 12 hodin. V těžkých případech lze denní dávku zvýšit až na 12 g. Vyšší denní dávky musí být rozděleny na nejméně 3 až 4 dílčí dávky v intervalech 8 nebo 6 hodin.

Jako návod pro dávkování slouží následující tabulka:

Typ infekce	Jedna dávka cefotaximu	Dávkovací interval	Denní dávka cefotaximu
Nekomplikované infekce	1 g	12 hodin	2 g
Středně těžké infekce	1–2 g	12 hodin	2–4 g
Těžké infekce	2–3 g	6–8 hodin	6–12 g

### *Pediatrická populace*

Dospívající starší 12 let dostávají stejnou dávku jako dospělí.

Kojencům a dětem do 12 let se podává 50–100 mg cefotaximu (až 150 mg)/kg těl.hm./den v závislosti na závažnosti infekce rozdělených do stejně velkých dílčích dávek podávaných ve 12 (až 6) hodinových intervalech. V individuálních případech, zejména v život ohrožujících situacích, může být nutné zvýšit denní dávku cefotaximu na 200 mg/kg těl.hm./den. Jednotlivá dávka nemá překročit 2 g.

### Předčasně narozené děti

U předčasně narozených dětí je třeba přihlídnout k dosud ne zcela rozvinuté renální clearance. Dávky cefotaximu 50 mg/kg/den nemají být překročeny.

### *Zvláštní doporučení pro dávkování*

#### *Gonorea*

K léčbě gonorey u dospělých se podává 0,5 g cefotaximu intramuskulárně jako jednorázová dávka. U méně citlivých bakterií může být nutné dávku zvýšit. Před zahájením léčby má být prověřeno, zda pacient nemá syfilis.

#### *Perioperační profylaxe infekce*

Pro perioperační profylaxi infekce se doporučuje podání 1 až 2 g cefotaximu 30 až 60 minut před zahájením operace. V závislosti na riziku infekce lze stejnou dávku podávat opakovaně.

#### *Lymeská borrelióza*

Denní dávka je 6 g cefotaximu (po dobu 14 až 21 dní). Denní dávka byla většinou rozdělena do 3 dílčích dávek (2 g cefotaximu 3krát denně), ale v individuálních případech byla také podávána ve 2 dílčích dávkách (3 g cefotaximu 2krát denně). Tato doporučení pro dávkování nejsou založena na kontrolovaných klinických studiích, ale na individuálních pozorováních.

#### *Kombinovaná terapie*

Kombinovaná léčba cefotaximem s aminoglykosidy bez antibiogramu je indikována pro těžké, život ohrožující infekce. Při kombinaci s aminoglykosidy je třeba monitorovat funkci ledvin. Aminoglykosidy se musí podávat odděleně od cefotaximu (viz také bod 6.2).

K profylaxi infekcí u pacientů s oslabeným imunitním systémem může být indikována také kombinace s jinými vhodnými antibiotiky.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min musí být po podání normální počáteční dávky udržovací dávka snížena na polovinu normální dávky při zachování dávkovacího intervalu.

V závislosti na závažnosti infekce dostávají pacienti na hemodialýze 1 až 2 g cefotaximu denně. V den hemodialýzy musí být cefotaxim podán po dialýze.

Pacienti na peritoneální dialýze dostávají 1 až 2 g cefotaximu denně v závislosti na závažnosti infekce. Cefotaxim se peritoneální dialýzou neeliminuje.

## **Způsob podání**

### Intravenózní a intramuskulární podání

#### Intravenózní injekce

Pro i.v. podání se 1 g přípravku Cefotaxime Swyssi rekonstituuje ve 4 ml vody pro injekci a poté se roztok injikuje přímo do žíly po dobu 3 až 5 minut.

Po rychlé injekci centrálním žilním katetrem byly pozorovány potenciálně život ohrožující arytmie (viz také bod 4.4).

#### Infuze

Pro krátkou intravenózní infuzi se 1 g přípravku Cefotaxime Swyssi rekonstituuje ve 40 ml až 50 ml vody pro injekci nebo kompatibilní intravenózní infuzní tekutiny, poté má být roztok podáván po dobu 20 minut.

Pro kontinuální intravenózní infuzi se 2 g přípravku Cefotaxime Swyssi rekonstituuje ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného + 5% roztoku glukózy. Pro ředění lze také použít jiné kompatibilní infuzní tekutiny (např. Ringerův roztok s laktátem, Ringerův roztok).

#### Pro intramuskulární injekci

Jeden g přípravku Cefotaxime Swyssi se rekonstituuje ve 4 ml vody pro injekci. Injekce má pak být podána hluboko do gluteální oblasti. Bolesti při intramuskulární injekci lze zabránit rekonstitucí 1 g cefotaximu ve 4 ml 1% roztoku lidokain-hydrochloridu.

Je třeba se vyvarovat intravaskulární injekci, protože podání lidokainu může vést k neklidu, tachykardii, neklidu, zvracení a křečím.

Cefotaxim s přidaným lidokainem nesmí být podáván dětem mladším 30 měsíců.

Musí být dodrženy pokyny pro odborníky pro použití přípravku obsahujícího lidokain.

Doporučuje se neinjikovat více než 4 ml do jednoho místa. Pokud denní dávka překročí 2 g cefotaximu nebo pokud má být cefotaxim podán více než dvakrát denně, doporučuje se intravenózní podání. Doba léčby závisí na průběhu onemocnění.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na cefotaxim nebo na jiné cefalosporiny.

Předchozí okamžitá a/nebo závažná hypersenzitivní reakce na penicilin nebo jiná beta-laktamová antibiotika.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Anafylaktické reakce

U pacientů léčených cefotaximem se mohou vyskytnout závažné akutní (včetně fatálních) hypersenzitivní reakce (např. angioedém, bronchospasmus, anafylaktický šok) (viz body 4.3 a 4.8). V těchto případech má být léčba cefotaximem přerušena a má být zahájena odpovídající léčba.

Zvláštní opatrnost je třeba věnovat pacientům, u nichž se vyskytla jakákoli alergická reakce na peniciliny nebo jiná beta-laktamová antibiotika, protože může dojít ke zkříženým reakcím (kontraindikace z důvodu známých hypersenzitivních reakcí viz bod 4.3).

Cefotaxim má být používán se zvláštní opatrností také u pacientů s jinými alergickými reakcemi (např. s polinózou nebo bronchiálním astmatem), protože v těchto případech se zvyšuje riziko závažných hypersenzitivních reakcí.

### Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou cefotaximem byly po uvedení na trh hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce, včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba při předepsání přípravku upozornit na známky a příznaky kožních reakcí.

Pokud se objeví známky a příznaky svědčící pro tyto reakce, je třeba cefotaxim okamžitě vysadit. Pokud se u pacienta při podání cefotaximu vyskytne AGEP, SJS, TEN nebo DRESS, nesmí být léčba cefotaximem znovu zahájena a je třeba ji trvale ukončit.

U dětí může být projev vyrážky zaměněn za probíhající infekci nebo za alternativní infekční proces a je třeba, aby lékaři zvážili možnost reakce na cefotaxim u dětí, u nichž se během léčby cefotaximem objeví vyrážka a horečka.

### Onemocnění spojená s bakterií *Clostridioides difficile* (např. pseudomembranózní kolitida)

Průjem, obzvláště pokud je těžký či přetrvávající, který se vyskytne během léčby nebo v prvních týdnech po ukončení léčby, může být příznakem onemocnění spojeného s bakterií *Clostridioides difficile*.

Onemocnění spojená s bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD) mohou být různé závažnosti, od mírných až k život ohrožujícím. Nejzávažnější formy, jako je pseudomembranózní kolitida, mohou být fatální. Pokud je podezření na pseudomembranózní kolitidu, cefotaxim má být okamžitě vysazen a má být bez prodlení zahájena odpovídající léčba (např. příslušnými specifickými antibiotiky nebo chemoterapeutiky, jejichž účinnost byla klinicky prokázána). Nesmí být podávány léčivé přípravky inhibující peristaltiku. Rozvoj onemocnění spojeného s bakterií *Clostridioides difficile* může být podpořen koprostázou.

### Hematologické reakce

Během léčby se zejména při dlouhodobém používání může vyvinout leukopenie, neutropenie a vzácněji selhání kostní dřeně, pancytopenie nebo agranulocytóza. Při léčbě trvající déle než 7 dní má být monitorován krevní obraz a v případě změny krevního obrazu musí být zváženo přerušení léčby cefotaximem.

Byly hlášeny případy eozinofilie a trombocytopenie, rychle reverzibilní po ukončení léčby cefotaximem. Byly rovněž hlášeny případy hemolytické anemie (viz bod 4.8).

### Encefalopatie

Beta-laktamová antibiotika včetně cefotaximu zvyšují riziko vzniku encefalopatie, což může zahrnovat excitaci centrálního nervového systému, myoklonus, zmatenost, poruchy vědomí, poruchy pohybu a záchvaty křečí. To platí zejména v případě použití vysokých dávek, předávkování nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.8 a 4.9). Pacienty je třeba poučit, aby před pokračováním v léčbě kontaktovali svého lékaře, pokud se takové reakce vyskytnou. Pokud se objeví záchvaty křečí, jsou indikována obvyklá nouzová opatření a léčba cefotaximem může být po zvážení přínosů a rizik přerušena.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávkování upraveno na základě vypočtené clearance kreatininu (viz bod 4.2).

V případě současného podávání aminoglykosidů, probenecidu nebo jiných nefrotoxických léčivých přípravků s cefotaximem je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.5).

U těchto pacientů, starších pacientů a pacientů s již existující poruchou funkce ledvin má být sledována funkce ledvin.

### Opatření pro podávání

Byla hlášena potenciálně život ohrožující arytmie u několika pacientů, jimž byl cefotaxim rychle podán centrálním venózním katetrem. Je třeba dodržet doporučenou rychlost podávání injekce (viz bod 4.2).

#### Superinfekce

Stejně jako při každém použití antibiotik může podávání cefotaximu (zejména v případě dlouhodobé léčby) vést k pomnožení patogenů, které nejsou na použité léčivo citlivé. Věnujte pozornost příznakům možné následné infekce takovými patogeny.

Následné infekce je třeba léčit odpovídajícím způsobem.

#### Vliv na laboratorní testy

Stejně jako u jiných cefalosporinů byl u některých pacientů léčených cefotaximem zjištěn pozitivní Coombsův test. Tento jev může interferovat s křížovou zkouškou krve. Test na obsah glukózy v moči s použitím nespecifických redukčních činidel může poskytovat falešně pozitivní výsledky. K tomuto jevu nedochází, pokud se použije glukózo-oxidázová metoda.

#### Příjem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 48 mg (2,09 mmol) sodíku v 1g injekční lahvičce, což odpovídá 2,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Jiná antibiotika*

Cefotaxim nemá být kombinován s bakteriostatickými látkami (např. tetracykliny, erythromycinem, chloramfenikolem nebo sulfonamidy), protože s ohledem na antibakteriální účinek byl *in vitro* pozorován antagonistický účinek. Výsledkem kombinace s aminoglykosidy může být synergický účinek.

#### *Urikosurika*

Probenecid interferuje s renálním tubulárním přenosem cefotaximu a při terapeutických dávkách má za následek přibližně dvojnásobné zvýšení expozice cefotaximu a snížení renální clearance o polovinu. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu cefotaximu není nutné snižovat dávku u pacientů s normální funkcí ledvin, zatímco úprava dávky může být nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Nefrotoxické látky*

V kombinaci s léky, které mohou potenciálně poškodit ledviny (jako jsou aminoglykosidová antibiotika, polymyxin B a kolistin), nebo silnými diuretiky (jako je furosemid), musí být stejně jako u jiných cefalosporinů monitorována funkce ledvin, protože může dojít k nefrotoxickému působení uvedených látek (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Bezpečnost podávání cefotaximu v těhotenství nebyla stanovena. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu. Neexistují však dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Cefotaxim prochází placentární bariérou. Proto nemá být podáván během těhotenství, pokud přínos léčby nepřevažuje nad potenciálními riziky.

#### Kojení

Cefotaxim se vylučuje do mateřského mléka.

Při podávání cefotaximu v období kojení nelze vyloučit vliv na intestinální flóru kojených dětí. Může dojít k průjmu, kolonizaci kvasinkami a senzibilizaci kojeného dítěte. Proto je nutné na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dle dostupných údajů nemá cefotaxim v nízkých až středních dávkách vliv na schopnost koncentrace a reakce.

Vysoké dávky cefotaximu, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, mohou způsobit encefalopatii (např. zmatenost, poruchu vědomí, abnormální pohyby a konvulze) (viz bod 4.8).

Pacientům je třeba doporučit neřídit a neobsluhovat stroje, pokud se takové příznaky vyskytnou.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace				Superinfekce (viz bod 4.4), např. orální nebo vaginální kandidóza <sup>1</sup>
Poruchy krve a lymfatického systému			Granulocytopenie Leukopenie Eozinofilie Trombocytopenie	Selhání kostní dřeně Pancytopenie Neutropenie Agranulocytóza (viz bod 4.4) Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému			Jarischova-Herxheimerova reakce <sup>2</sup>	Anafylaktická reakce Angioedém Bronchospasmus Anafylaktický šok
Poruchy nervového systému			Konvulze (viz bod 4.4)	Bolest hlavy Závrať Encefalopatie <sup>3</sup> (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy				Tachykardie Arytmie následující po rychlém bolusovém podání centrálním žilním katetrem
Gastrointestinální poruchy			Průjem Ztráta chuti k jídlu	Nauzea Vomitus Abdominální bolest Enterokolitida (také hemoragická) Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)

Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, LDH, gama-GT a/nebo alkalické fosfatázy) a/nebo bilirubinu <sup>5</sup>	Hepatitis <sup>4</sup> (někdy se žloutenkou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka Pruritus Kopřivka	Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Diskomfort v oblasti kloubů (např. otoky)		
Poruchy ledvin a močových cest			Snížená funkce ledvin/zvýšená hladina kreatininu (zejména při používání společně s aminoglykosidy)	Akutní selhání ledvin (viz bod 4.4) Intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Pro i.m. formulaci:</i> bolest v místě aplikace <i>Také:</i> Indurace		Horečka Zánětlivé reakce v místě aplikace zahrnující flebitidu/tromboflebitidu	<i>Při rychlé i.v. injekci:</i> Pocit horka a zvracení

<sup>1</sup> Stejně jako u jiných antibiotik se může použití cefotaximu, zvláště je-li dlouhodobé, projevit v přerůstání necitlivých mikroorganismů. Proto je nezbytné časté hodnocení stavu pacienta. Pokud se během léčby objeví superinfekce, mají být přijata příslušná opatření.

<sup>2</sup> Během léčby spirochetových infekcí (např. lymeské borreliózy) se může objevit Jarischova-Herxheimerova reakce s horečkou, zimnicí, bolestmi hlavy a kloubními potížemi. Po několika týdnech léčby lymeské borreliózy byly hlášeny jeden nebo více z následujících příznaků: vyrážka, svědění, horečka, leukopenie, zvýšení hladin jaterních enzymů, potíže s dýcháním, kloubní potíže. Tyto příznaky částečně odpovídají symptomům základního onemocnění léčených pacientů.

<sup>3</sup> Beta-laktamová antibiotika, včetně cefotaximu, zvyšují riziko vzniku encefalopatie (což může zahrnovat konvulze, zmatenost, poruchy vědomí a pohybu), zejména v případě předávkování nebo poruchy funkce ledvin.

<sup>4</sup> Postmarketingové zkušenosti

<sup>5</sup> Zvýšení hladin jaterních enzymů nebo bilirubinu zřídka překračuje dvojnásobek horní hranice normálního stavu a naznačuje různé formy poruchy funkce jater (obvykle cholestatické, většinou asymptomatické).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování mohou být kromě přerušení léčby nezbytná opatření k urychlení eliminace. Cefotaxim lze odstranit hemodialýzou, zatímco peritoneální dialýza je neúčinná. Není známo specifické antidotum.

#### Příznaky předávkování

Intoxikace v pravém slova smyslu nejsou u člověka známy. Příznaky předávkování do značné míry odpovídají profilu nežádoucích účinků. Při použití beta-laktamových antibiotik včetně cefotaximu existuje riziko encefalopatie, což může zahrnovat excitaci centrálního nervového systému, myoklonus, zmatenost, poruchy vědomí, poruchy pohybu a záchvaty křečí. Při podání vysokých dávek, předávkování a u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, epilepsií nebo meningitidou je riziko výskytu tohoto nežádoucího účinku zvýšené.

#### Léčba předávkování

Centrálně vyvolané křeče mohou být léčeny diazepamem nebo fenobarbitalem, nikoli však fenytoinem. V případě anafylaktických reakcí má být okamžitě zavedena obvyklá léčba, pokud možno již při prvních známkách šoku. Jinak se podle potřeby doporučuje symptomatická léčba nežádoucích účinků.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny III. generace

ATC kód: J01DD01

#### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku cefotaximu je založen na inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny (v růstové fázi) blokováním proteinů vázajících penicilin (PBP), jako jsou např. transpeptidázy. To má za následek baktericidní účinek.

#### Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Účinnost závisí na době, během níž je hladina léčivé látky nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu.

#### Mechanismus rezistence

Rezistence na cefotaxim může být založena na následujících mechanismech:

- Inaktivace beta-laktamázy:  
Cefotaxim může být hydrolyzován určitými beta-laktamázy, zejména beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (tzv. extended spectrum betalactamases, ESBL), které se vyskytují u kmenů bakterií *Escherichia coli* nebo *Klebsiella pneumoniae*, nebo konstitutivně vytvořenými beta-laktamázy typu AmpC, které lze detekovat například u bakterie *Enterobacter cloacae*. V případě infekcí bakteriemi s indukovatelnou AmpC beta-laktamázy a *in vitro* citlivostí na cefotaxim existuje riziko, že léčba selektuje mutanty s konstitutivní (dereprimovanou) tvorbou AmpC beta-laktamázy.
  - Snížená afinita PBP (penicillin binding protein, protein vázající penicilin) k cefotaximu:  
Získaná rezistence u pneumokoků a jiných streptokoků je založena na modifikacích stávajících PBP v důsledku mutace. Naproti tomu tvorba dalších PBP se sníženou afinitou k cefotaximu je odpovědná za rezistenci u stafylokoků rezistentních na meticilin (oxacilin).
  - Nedostatečná penetrace cefotaximu vnější buněčnou membránou gramnegativních bakterií může vést k tomu, že PBP nebudou dostatečně inhibovány.
  - Cefotaxim může být aktivně transportován z buňky efluxními pumpami.
- Existuje úplná zkřížená rezistence cefotaximu s ceftriaxonem a částečná s jinými peniciliny a cefalosporiny.

#### Hraniční hodnoty pro testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti <INN> tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

#### Citlivost

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit podle geograficky a v závislosti na čase. Je třeba znát lokální informace, obzvláště v případě léčby závažných infekcí. Pokud je účinnost cefotaximu kvůli lokální prevalenci rezistence sporná, je třeba vyhledat radu odborníků ohledně volby terapie. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby má být použita mikrobiologická diagnóza s detekcí patogenu a jeho citlivosti.

<b>BĚŽNĚ CITLIVÉ DRUHY</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (včetně kmenů rezistentních na penicilin)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> <sup>o</sup>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>o</sup>

<i>Proteus mirabilis</i> <sup>°</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>°</sup>
<b>DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>#%</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b><i>Anaerobní mikroorganismy</i></b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ DRUHY</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní na meticilin)
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b><i>Anaerobní mikroorganismy</i></b>
<i>Clostridioides difficile</i>
<b><i>Jiné mikroorganismy</i></b>
<i>Chlamydia</i> spp.

<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

° V době zveřejnění tabulky nebyly k dispozici aktuální údaje. V primární literatuře, standardních pracích a doporučených léčebných postupech se předpokládá citlivost.

+ V alespoň jedné oblasti je míra rezistence > 50 %.

% Kmeny produkující beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL) jsou vždy rezistentní.

# Na jednotkách intenzivní péče je míra rezistence < 10 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Cefotaxim se podává parenterálně. Po intravenózním podání dávky 1 g cefotaximu dosáhnou průměrné maximální sérové koncentrace přibližně 81–102 mg/l po 5 minutách a 46 mg/l po 15 minutách.

Průměrné vrcholové koncentrace 8 minut po i.v. podání 2 g cefotaximu vedly k sérovým koncentracím 167–214 mg/l. Po intramuskulárním podání je maximální koncentrace v séru (přibližně 20 mg/l po podání 1 g) dosaženo během 30 minut.

### Distribuce

Cefotaxim dobře proniká do tkání, prochází placentární bariérou a dosahuje vysokých koncentrací v tkáních plodu (až 6 mg/kg). Pouze malé procento se vylučuje do mateřského mléka (koncentrace v mateřském mléce: 0,4 mg/l po podání 2 g).

V případě zanícených meningů pronikají cefotaxim a desacetyl-cefotaxim do mozkomíšního moku a dosahují tam terapeuticky účinných koncentrací (např. u infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi a pneumokoky).

Zdánlivý distribuční objem je 21–37 l. Vazba na plazmatické proteiny je asi 25–40 %.

### Biotransformace

Cefotaxim je u člověka částečně metabolizován. Asi 15–25 % parenterální dávky je metabolizováno na desacetyl-cefotaxim. Tento metabolit má dobrou antibakteriální aktivitu proti širokému spektru patogenů.

Kromě desacetyl-cefotaximu existují dva neaktivní laktony. Desacetyl-cefotaxim tvoří lakton jako krátkodobý meziprodukt, který není přítomen v moči ani plazmě, protože podléhá rychlé přeměně na stereoizomery laktonu s otevřeným kruhem (beta-laktamový kruh). Ty se také vylučují močí.

### Eliminace

Vylučování cefotaximu a desacetyl-cefotaximu je převážně renální. Malé procento (přibližně 2 %) se vylučuje žlučí. Při 6hodinovém sběru moči se 40–60 % podané dávky cefotaximu získá v nezměněné formě a přibližně 20 % jako desacetyl-cefotaxim. Po podání radioaktivně značeného cefotaximu bylo v moči nalezeno o něco více než 80 %, z toho 50–60 % činila nezměněná původní látka a zbytek tvořily 3 metabolity.

Celková clearance cefotaximu je 240–390 ml/min a renální clearance je 130–150 ml/min.

Sérový poločas je 50–80 minut. U starších pacientů je sérový poločas cefotaximu 120–150 minut.

Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 3–10 ml/min) může být sérový poločas cefotaximu prodloužen na 2,5–10 hodin.

Za těchto podmínek se cefotaxim akumuluje pouze v malém rozsahu, na rozdíl od aktivních a neaktivních metabolitů.

Jak cefotaxim, tak desacetyl-cefotaxim lze z krve do značné míry odstranit hemodialýzou.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita cefotaximu je velmi nízká. LD<sub>50</sub> po i.v. podání závisí na druhu pokusného zvířete. U myši a potkanů je to 9 až 11 g/kg tělesné hmotnosti. Po subkutánním podání jsou hodnoty LD<sub>50</sub> pro 7denní myši a potkany 6,1 až 7,4 g/kg tělesné hmotnosti a pro samice myši 18,7 g/kg tělesné hmotnosti.

#### Mutagenní potenciál

Studie *in vivo* na kostní dřeni potkanů a myši neprokázaly mutagenní potenciál cefotaximu.

#### Reprodukční toxicita

Cefotaxim prochází placentou. Po intravenózním podání 1 g cefotaximu během porodu byly naměřeny hodnoty 14 µg/ml v séru pupečnickové šňůry během prvních 90 minut po podání, které klesly na přibližně 2,5 µg/ml do konce druhé hodiny po aplikaci. Nejvyšší koncentrace naměřená v plodové vodě po 3–4 hodinách byla 6,9 µg/ml; tato hodnota přesahuje MIC u většiny gramnegativních patogenů.

Studie u myši a potkanů neprokázaly teratogenní vlastnosti cefotaximu. Fertilita exponovaných zvířat nebyla narušena.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Inkompatibilní s cefotaximem:

- roztok hydrogenuhličitanu sodného;
- infuzní roztoky s pH vyšším než 7;
- aminoglykosidy.

Cefotaxim se nemá mísit s jinými léčivými přípravky, dokud nebyla ověřena mísitelnost (kompatibilita s infuzními roztoky viz bod 4.2).

#### Inkompatibilita s jinými antibiotiky/chemoterapeutiky

Vzhledem k fyzikální a chemické inkompatibilitě se všemi aminoglykosidy nemá být cefotaxim podáván v injekční stříkačce nebo infuzním roztoku obsahujícím aminoglykosidy. Obě antibiotika mají být podávána v oddělených setech na odlišná místa.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného a okamžitě dále naředěného přípravku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Cefotaxime Swyssi je k dispozici v čirých bezbarvých 15ml injekčních lahvičkách ze skla (třídy III) uzavřených brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Přípravek Cefotaxime Swyssi je k dispozici v baleních po 1, 5, 10, 25, 50, 60 nebo 100 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### Pokyny pro přípravu injekčních/infuzních roztoků

Pro i.m. injekci se 1 g přípravku Cefotaxime Swyssi rekonstituuje ve 4 ml vody pro injekci nebo 1% roztoku lidokain-hydrochloridu.

Pro i.v. injekci se 1 g přípravku Cefotaxime Swyssi rekonstituuje minimálně ve 4 ml vody pro injekci.

Pro i.v. infuzi se 1 g přípravku Cefotaxime Swyssi rekonstituuje v 10 ml kompatibilní intravenózní infuzní tekutiny.

Po rekonstituci se roztok přenese do 40 ml téhož rozpouštědla.

Kompatibilní intravenózní infuzní roztoky: 0,9% roztoku chloridu sodného, 5% roztoku glukózy, 0,9% roztoku chloridu sodného + 5% roztoku glukózy, Ringerův roztok, Ringerův roztok s laktátem nebo voda pro injekci.

Injekční nebo infuzní roztoky jsou čiré, nažloutlé roztoky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Swyssi AG  
Lyoner Strasse 14,  
60528 Frankfurt am Main,  
Německo  
tel. +49 69 66554 162  
E-mail: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Reg. č.: 15/230/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 9. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 9. 2024