

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAXIMED 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

TAXIMED 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TAXIMED 1 g: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g cefotaximu (jako sodnou sůl cefotaximu).

TAXIMED 2 g: Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefotaximu (jako sodnou sůl cefotaximu).

Pomocné látky se známým účinkem: Přípravek obsahuje sodík.

Jedna injekční lahvička přípravku TAXIMED 1 g obsahuje 2,1 mmol (48,2 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička přípravku TAXIMED 2 g obsahuje 4,2 mmol (96,4 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý až slabě žlutý prášek

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

TAXIMED je indikován u dětí, dospívajících a dospělých při infekcích způsobených citlivými mikroorganismy (viz bod 5.1):

- infekce dolních cest dýchacích, včetně pneumonie
- ušní, nosní a krční infekce
- infekce horních močových cest
- infekce kůže a měkkých tkání
- infekce kloubů a kostí
- genitální infekce vyvolané gonokoky
- intraabdominální infekce (včetně peritonitidy)
- meningitida
- Lymeská borelióza (zejména stadia II a III)
- bakteriémie spojená nebo s podezřením na spojení s výše uvedenými infekcemi
- endokarditida

Při používání přípravku TAXIMED je třeba dodržovat oficiální pokyny 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 TAXIMED má být podáván intravenózně při těžkých a komplikovaných infekcích.

#### Dospělí a dospívající nad 12 let

Obvykle se podává 1 až 2 g cefotaximu každých 12 hodin. V těžkých případech lze denní dávku zvýšit až na 12 g. Denní dávky do 6 g lze rozdělit na nejméně dvě dílčí dávky s odstupem 12 hodin. 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
Typické infekce, u kterých je detekován patogen nebo podezření na citlivost patogenu	1 g	12 hodin	2 g
Infekce, u nichž lze detekovat nebo předpokládat různé patogeny s vysokou až střední citlivostí	2 g	12 hodin	4 g
Nejasné bakteriální choroby, které nelze lokalizovat, např. když je pacient v ohrožení života	2–3 g	8 hodin až 6 hodin až 4 hodiny	6 g až 8 g až 12 g

#### *Pediatrická populace*

Dospívajícím starším 12 let se podává stejná dávka jako dospělým.

#### Kojenci a děti do 12 let

Dávka cefotaximu 50 až 100 mg (až 150 mg)/ kg těl.hm./den v závislosti na závažnosti infekce. Denní dávka je rozdělena na 2 nebo více stejně velkých dílčích dávek podávaných ve 12(až 6)hodinových intervalech. V jednotlivých případech, zejména v život ohrožujících situacích, může být nutné zvýšit denní dávku cefotaximu na 200 mg/kg těl. hm.

#### Novorozenci

Do 1 týdne věku 50 mg/kg těl. hm. každých 12 h, od 1 do 4 týdnů věku 50 mg/kg těl. hm. každých 8 h.

#### Předčasně narozené děti

U předčasně narozených dětí, s přihlédnutím k dosud ne zcela rozvinuté ledvinové clearance, nemají být překročeny dávky cefotaximu 50 mg/kg těl. hm./den.

#### *Zvláštní doporučení pro dávkování*

#### Gonorea

Pro léčbu 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.

### Lymeská borelióza

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 jednotlivých případech byla také podávána ve 2 dílčích dávkách (3 g cefotaximu dvakrát denně). Tato doporučení pro dávkování nejsou založena na kontrolovaných klinických studiích, ale na individuálních pozorováních.

### Kombinovaná terapie

Kombinovaná léčba přípravkem TAXIMED s aminoglykosidy bez antibiogramu je indikována pro těžké, život ohrožující infekce. V kombinaci s aminoglykosidy je třeba vzít v úvahu funkci ledvin. Aminoglykosidy musí být proto podávány odděleně. V případě infekcí bakterií *Pseudomonas aeruginosa* může být také indikována kombinace s jinými antibiotiky účinnými proti bakterií *Pseudomonas*.

### Porucha funkce ledvin (s hodnotou clearance kreatininu menší než 20 ml/min)

Po podání normální počáteční dávky musí být 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 po dialýze podán cefotaxim.

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

## **Způsob podání**

### Intravenózní podání

Pro intravenózní podání se 1 g cefotaximu rekonstituuje v alespoň 4 ml vody pro injekci a 2 g cefotaximu v nejméně 10 ml vody pro injekci a poté se vstříkují 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 infuzi se 1 nebo 2 g cefotaximu rekonstituuje ve 40 až 50 ml vody pro injekci nebo kompatibilního infuzního roztoku a poté je intravenózní infuze podávána po dobu 20 minut. Pro kontinuální infuzi se 2 g cefotaximu rekonstruuje ve 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo v roztoku glukózy a poté je infuze podávána po dobu 50 až 60 minut.

Pro ředění lze také použít jiný kompatibilní infuzní roztok, viz bod 6.6.

### Intramuskulární podání

Pro podání do svalu se 1 g cefotaximu rekonstituuje ve 4 ml vody pro injekci. Injekce má pak být podána hluboko do gluteální oblasti. Bolesti při podání do svalu lze zabránit rekonstitucí 1 g cefotaximu ve 4 ml 1% roztoku lidokainu. Je třeba se vyvarovat intravaskulárního podání, protože intravaskulární podávání lidokainu může vést k neklidu, tachykardii, poruchám pozornosti, zvracení a křečím. TAXIMED s přidaným lidokainem nesmí být podáván dětem mladším 30 měsíců. Musí být dodrženy pokyny 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 TAXIMED podán více než dvakrát denně, doporučuje se intravenózní podání.

Doba léčby závisí na průběhu onemocnění.

Inkompatibility viz bod 6.2.

### 4.3 Kontraindikace

Vzhledem k riziku anafylaktického šoku je TAXIMED kontraindikován v případě známých hypersenzitivních reakcí okamžitého typu nebo závažných hypersenzitivních reakcí na cefotaxim a jiné cefalosporiny a dále u anafylaxe na peniciliny a jiná beta-laktamová antibiotika.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Anafylaktické reakce

U pacientů léčených cefotaximem byly hlášeny závažné anafylaktické reakce včetně fatální hypersenzitivní reakce (např. angioedém, bronchospasmus, anafylaktický šok) (viz body 4.3 a 4.8). V těchto případech má být cefotaxim vysazen a má být zahájena odpovídající léčba (např. protišoková terapie).

Vzhledem k tomu, že existuje zkřížená alergie mezi peniciliny a cefalosporiny, musí být podávání cefalosporinů zvláště pečlivě zváženo u pacientů s hypersenzitivitou na penicilin a jiná beta-laktamová antibiotika (viz bod 4.3).

TAXIMED 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.

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 příznaky vyrážky a horečky.

#### 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* mají různý průběh, od asymptomatické kolonizace, přes nezávažný průjem až po pseudomembranózní kolitidu a toxické megakolon, které mohou být fatální.

Pokud je podezření na pseudomembranózní kolitidu, cefotaxim má být okamžitě vysazen a má být bez prodlení zahájena léčba (např. příslušnými specifickými antibiotiky nebo chemoterapeutiky, jejichž účinnost byla klinicky prokázána).

Při onemocněních spojených s bakterií *Clostridioides difficile* nemají být podávány léčivé přípravky inhibující peristaltiku. Rozvoj onemocnění spojeného s bakterií *Clostridioides difficile* může být podpořen koprostázou.

#### Poruchy krve

Během léčby cefotaximem se zejména při dlouhodobém používání může vyvinout leukopenie, neutropenie a vzácněji selhání kostní dřeně, pancytopenie nebo agranulocytóza. Při léčbě trvající déle než 7–10 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. Byly rovněž hlášeny případy hemolytické anemie (viz bod 4.8).

#### Encefalopatie

Beta-laktamová antibiotika včetně cefotaximu zvyšují riziko vzniku encefalopatie, což může zahrnovat záchvaty křečí, zmatenost nebo poruchy vědomí a pohybu. To platí zejména v případě použití vysokých dávek, předávkování nebo u pacientů se zhoršenou funkcí 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 přípravkem TAXIMED může být po zvážení přínosů a rizik přerušena.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí 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 existujícím poškozením ledvin má být sledována funkce ledvin.

#### Bezpečnostní opatření pro podávání

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

V případě rekonstituce přípravku TAXIMED v lidokainu je třeba vzít v úvahu kontraindikace lidokainu, viz bod 4.3.

#### Sledování

Jako u všech antibiotik, podávání přípravku TAXIMED (zejména dlouhodobé) může vést k pomnožení patogenů, které nejsou citlivé na použité léčivo. Je třeba sledovat případné příznaky následné infekce těmito patogeny. Následné infekce mají být léčeny odpovídajícím způsobem.

TAXIMED není vhodný k léčbě syfilidy.

S infekcemi způsobenými bakteriemi *Salmonella typhi*, *paratyphi A* a *paratyphi B* nejsou klinické zkušenosti.

#### Vliv na laboratorní testy

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

#### TAXIMED 1 g

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

#### TAXIMED 2 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 96,4 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 4,8 % 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 nesmí 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).

##### Aminoglykosidy a diuretika

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 sledována funkce ledvin, protože může dojít ke zesílení nefrotoxického působení uvedených látek (viz bod 4.4).

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

##### Těhotenství

Bezpečnost podávání cefotaximu v těhotenství nebyla stanovena. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Neexistují však adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

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

##### Kojení

Cefotaxim se vylučuje do mateřského mléka.

Nelze vyloučit vliv na intestinální flóru kojenců. Může dojít k průjmu, kolonizaci kvasinkami a senzibilizaci kojence. Proto je nutné na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti 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 pozornosti.

Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, jako jsou závratě nebo encefalopatie (které mohou být spojeny se záchvaty křečí, zmateností nebo poruchami vnímání a pohybu), je třeba se vyvarovat řízení vozidla nebo obsluhy strojů (viz také body 4.4 a 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit) <sup>1</sup>
Infekce a infestace						Superinfekce (viz bod 4.4), např orální nebo vaginální kandidóza
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
Gastro-intestinální poruchy			Průjem, ztráta chuti k jídlu			Nauzea Vomitus Abdominální bolest Enterokolitida (také hemoragická) Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit) <sup>1</sup>
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, LDH, gamma-GT a/nebo alkalické fosfatázy) a/nebo bilirubinu <sup>4</sup>			Hepatitis <sup>1</sup> (někdy se žloutenkou)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Pruritus Kopřivka			Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		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	Bolest v místě aplikace Při i.m. podání: indurace		Horečka Zánětlivé reakce v místě aplikace zahrnující flebitidu/tromboflebitidu			V případě rychlého i.v. podání: pocit horka a zvracení

<sup>1</sup> Postmarketingové zkušenosti



<sup>2</sup> Během léčby spirochetových infekcí (např. borelióza) se může objevit Jarischova-Herxheimerova reakce s horečkou, zimnicí, bolestmi hlavy a kloubními potížemi. Po několika týdnech léčby lymeské boreliózy 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 stavy vzrušenosti, myoklonus, záchvaty, zmatenost, poruchy vědomí a pohybu, zejména v případě předávkování nebo poškození ledvin.

<sup>4</sup> Zvýšení hladin jaterních enzymů nebo bilirubinu zřídka překračuje dvojnásobek horní hranice normálního stavu a naznačuje různé formy poškození 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.

#### Symptomy

Intoxikace v přesném slova smyslu nebyly u lidí hlášeny. Příznaky předávkování do značné míry odpovídají profilu nežádoucích účinků. Při použití beta-laktamových antibiotik včetně cefotaximu existuje riziko encefalopatie, což může zahrnovat stavy vzrušenosti, myoklonus, záchvaty, zmatenost, poruchy vědomí a pohybu (viz bod 4.8). Při podání vysokých dávek, předávkování a u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, epilepsií nebo meningitidou je riziko výskytu těchto nežádoucích účinků zvýšené.

#### Léčba

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

je parenterální beta-laktamové antibiotikum patřící do skupiny cefalosporinů.

#### 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 vůči cefotaximu 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). Vyskytují se například v kmenech bakterie *Escherichia coli* nebo *Klebsiella pneumoniae* nebo konstitučně vytvořenými beta-laktamázy typu AmpC, které byly detekovány 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 (protein vázající penicilin, penicillin binding protein) 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 přes vnější buněčnou stěnu u gramnegativních bakterií může vést k tomu, že PBP nebudou dostatečně inhibovány..
- Cefotaxim může být aktivně transportován z buňky pomocí efluxních pump.

Existuje úplná zkřížená rezistence cefotaximu s ceftriaxonem a částečná s jinými peniciliny a cefalosporiny.

#### Hraniční hodnoty podle EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 12.0, 2022)

Cefotaxim se testuje za použití obvyklé série ředění. Byly stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace pro citlivé a rezistentní bakterie:

Organismus	Citlivé (S ≤) (mg/l)	Rezistentní (R >) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (jiné indikace než meningitida)	1	2
<i>Enterobacterales</i> (meningitida)	1	1
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (skupiny A, B, C, G) <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>

<i>Streptococcus pneumoniae</i> (jiné indikace než meningitida)	0,5	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitida)	0,5	0,5
Viridující streptokoky	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> (jiné indikace než meningitida)	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitida)	0,125	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,125	0,125
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3)</sup>	0,125	0,125
<i>Pasteurella multocida</i>	0,03	0,03
<i>Kingella kingae</i>	0,125	0,125
<i>Vibrio</i> spp.	0,25	0,25
Nespecifické hraniční hodnoty	1	2

<sup>1)</sup> Pro *Staphylococcus* spp. je výsledek testu převzat z testu citlivosti k cefoxitinu. Pokud je citlivost k cefotaximu hlášena u stafylokoků citlivých na meticilin, má být hlášena jako „Citlivé, zvýšená expozice“ (I).

<sup>2)</sup> Pro *Streptococcus* spp. (skupiny A, B, C, G) je výsledek testu převzat z testu citlivosti k benzylpenicilinu.

<sup>3)</sup> Necitlivé izoláty jsou vzácné nebo dosud nebyly hlášeny. Identifikační testy a testy citlivosti musí být opakovány pro každý takový izolát a izolát musí být odeslán do referenční laboratoře.

#### Prevalence rezistence v Německu

Prevalence získané rezistence jednotlivých druhů se může lišit místně a v čase. Proto jsou nezbytné místní informace o situaci - zejména pro adekvátní léčbu závažných infekcí. Pokud je účinnost cefotaximu kvůli místní rezistenci sporná, je třeba vyhledat radu od odborníků.

Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby má být použita mikrobiologická diagnóza s detekcí patogenu a jeho citlivosti na cefotaxim.

Prevalence získané rezistence na základě údajů z posledních 5 let z národních projektů a studií monitorování rezistence (stav: k dubnu 2020):

### **Obvykle citlivé druhy**

#### Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Staphylococcus aureus* (citlivý na meticilin)

*Streptococcus agalactiae* °

*Streptococcus pneumoniae* (včetně kmenů rezistentních na penicilin)

*Streptococcus pyogenes*

#### Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Borrelia burgdorferi* °

*Citrobacter koseri*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca* %

*Moraxella catarrhalis* °

*Neisseria gonorrhoeae* °

*Neisseria meningitidis* °

*Proteus mirabilis*%

*Proteus vulgaris* °

### **Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence**

#### Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Staphylococcus aureus* ≡

*Staphylococcus epidermidis* +

*Staphylococcus haemolyticus* +

*Staphylococcus hominis* +

#### Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli* %

*Klebsiella aerogenes*

*Klebsiella pneumoniae* %

*Morganella morganii*

*Serratia marcescens*

#### Anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides fragilis*

### **Přirozeně rezistentní druhy**

#### Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus* spp.

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus* (rezistentní na meticilin)

#### Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Acinetobacter* spp.

*Legionella pneumophila*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Anaerobní mikroorganismy

*Clostridioides difficile*

#### Jiné mikroorganismy

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Treponema pallidum*

° Nejsou k dispozici aktuální údaje. V primární literatuře, standardních pracích a léčebných postupech se předpokládá citlivost.

+ V alespoň jedné oblasti je míra rezistence vyšší než 50 %.

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

≅ V ambulantní oblasti je míra rezistence <10 %.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Cefotaxim se podává parenterálně. Po intravenózní injekci 1 g cefotaximu byly sérové koncentrace přibližně 81–102 mg/po 5 minutách a 46 mg/l po 15 minutách. 8 minut po intravenózní injekci 2 g cefotaximu byly naměřeny sérové koncentrace 167–214 mg/l.

Po intramuskulárním podání je maximální koncentrace v séru (přibližně 20 mg/l po 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 lidí do značné míry metabolizován. Asi 15–25 % parenterální dávky se vylučuje jako O-desacetyl-cefotaxim. Metabolit má dobrou antibakteriální aktivitu proti velkému počtu patogenů.

Kromě desacetyl-cefotaximu existují dva neaktivní laktony. Desacetyl-cefotaxim tvoří lakton jako krátkodobý meziprodukt, který nelze detekovat v moči nebo plazmě, protože je rychle přeměněn 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% dávky získá v nezměněné formě a přibližně 20 % jako desacetyl-cefotaxim. Po i. v. 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 byl poločas 120–150 minut.

Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 3–10 ml/min) může být 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 (viz bod 4.9).

## **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 aplikaci, která klesla na přibližně 2,5 µg/ml do konce druhé hodiny po aplikaci. Nejvyšší koncentrace v plodové vodě byla po 3–4 hodinách: 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**

Roztok cefotaximu se nesmí mísit s roztoky jiných antibiotik, zejména ne s aminoglykosidy (viz bod 4.2).

Cefotaxim se nesmí mísit s roztoky hydrogenuhličitanu sodného.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### Rekonstituované roztoky

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C (viz bod 6.6).

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

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla (třída I) brombutylová pryžová zátka, odtrhovací hliníkové víčko

Velikost balení: 1, 10 nebo 100 injekčních lahviček v krabičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### **Rekonstituce a aplikace**

Rekonstituce obsahu lahvičky musí být provedena za vhodných aseptických podmínek. Po rekonstituci ve vodě pro injekci vzniká žlutý roztok.

V roztoku je třeba před použitím zkontrolovat přítomnost částic. Jakékoliv roztoky obsahující částice nesmí být použity.

Vzniklý roztok pro intramuskulární aplikaci nebo intravenózní injekci nebo rychlou intravenózní infuzi je třeba použít ihned po rekonstituci.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění k intravenózní infuzi byla prokázána po dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) s následujícími intravenózními infuzními roztoky:

- voda pro injekci
- 0,9% injekční roztok chloridu sodného
- 5% injekční roztok glukózy
- 5% injekční roztok glukózy a 0,9% injekční roztok chloridu sodného
- Ringerův laktátový injekční roztok

Veškerý nepoužitý roztok musí být po uplynutí 24 hodin zlikvidován.

Cefotaxim je také kompatibilní s 1% roztokem lidokainu, musí však být použity pouze čerstvě připravené roztoky.

#### Intramuskulární podání

Cefotaxim vyvolává lokální podráždění a má být podáván intramuskulárně jen zřídka:

- 1 g se rekonstruuje minimálně ve 4 ml vody pro injekci nebo 0,5–1% roztoku lidokain-hydrochloridu.

Roztok lidokain-hydrochloridu může být použit k rekonstrukci pouze pro intramuskulární podání.

Nutno dobře protřepat a aplikovat hluboko do velkého svalu.

Dávky vyšší než 1 g se mají podávat intravenózně.

#### Intravenózní podání

- 1 g se rekonstruuje minimálně ve 4 ml vody pro injekci
- 2 g se rekonstruuje v 10 ml vody pro injekci

Je nutno protřepat. Dávka TAXIMEDU má být podávána pomalu v průběhu 3–5 minut, a to buď intravenózní injekcí, nebo kontinuální infuzí pomocí vícecestného ventilu.

#### Rychlá intravenózní infuze

2 g se rekonstruuje ve 40 ml vody pro injekci nebo 0,9% roztoku chloridu sodného a infuze se podá během 20 minut.

#### Pomalá intravenózní infuze

2 g se rekonstruuje ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy a infuze se podá během 50–60 minut.

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

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

Medochemie Bohemia, spol. s r.o., Vyskočilova 1566, Praha 4 - Michle, Česká republika

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

TAXIMED 1 g: 15/094/16-C

TAXIMED 2 g: 15/095/16-C

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

Datum první registrace: 2. 3. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 6. 2022

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 3. 2024