

Cefotaxim Villerton

MR EF

Mylan Hospital

Pulver till injektionsvätska, lösning
(vitt eller svagt gult)

Antibiotikum av cefalosporintyp, betalaktamasstabil

Aktiv substans:

Cefotaxim

ATC-kod:

J01DD01

Läkemedel från Mylan Hospital omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2017-07-25.

Indikationer

Allvarliga infektioner orsakade av cefotaximkänsliga bakterier. Infektioner utgångna från lungor, urinvägar eller tarm. Bakteriell pneumoni. Övre urinvägsinfektion. Akut bakteriell meningit. Intraabdominella infektioner. Hud- och mjukdelsinfektioner. Genitala infektioner orsakade av gonokocker. Preoperativ profylax

vid kolorektal kirurgi.

Hänsyn ska tas till nationella behandlingsrekommendationer för antibiotika.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot cefalosporiner
- Tidigare överkänslighet mot cefotaxim och/eller mot något innehållsämne i Cefotaxim Villerton

Allergiska korsreaktioner mellan penicilliner och cefalosporiner kan förekomma (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Ges vanligen intravenöst men kan också administreras intramuskulärt. Resistensbestämning bör utföras.

Vuxna och barn över 12 år: Normaldos är 2-6 g dagligen uppdelat på flera doser. Dosen kan dock variera beroende på infektionens svårighetsgrad, bakteriens känslighet och patientens status. Vid behandling av allvarliga infektioner (t ex infektioner orsakade av oidentifierade mikroorganismer, infektioner som inte kan lokaliseras eller livshotande infektioner) kan dygnsdosen ökas upp till 12 g uppdelat på flera doser (6-8 timmars intervall).

Barn: 50-100 mg/kg kroppsvikt/dygn uppdelas på lika stora engångsdoser och ges med 12-(6) timmars intervall. Vid livshotande infektioner upp till 150-200 mg/kg kroppsvikt/dygn. Till prematura och nyfödda barn rekommenderas att dosen ej överstiger 50 mg/kg kroppsvikt/dygn.

Genitala infektioner orsakade av gonokocker: 0,5 g – 1,0 g intramuskulärt eller intravenöst som singeldos.

Preoperativ profylax vid kolorektal kirurgi: 1-2 g som en dos i så nära anslutning till operationsstarten som möjligt, i kombination med ett lämpligt läkemedel aktivt mot anaeroba bakterier. I de fall där operationstiden överskrider 90 minuter bör en extrados av profylaxantibiotikum ges.

Vid behandling av intraabdominella infektioner bör cefotaxim kombineras med annat lämpligt antibiotikum aktivt mot anaeroba bakterier.

Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/minut): Dosen halveras utan ändring av doseringsintervall.

Hemodialys: Halveringstiden i serum är fördubblad hos dialyspatienter. Det rekommenderas att cefotaxim ges i slutet av dialysperioden och endast en gång per dygn mellan dialysperioderna.

Intravenös administrering (injektion eller infusion): Vid intermittenta i.v. injektioner måste lösningen injiceras under 3 till 5 minuter. Under uppföljning efter marknadsintroduktion har potentiellt livshotande arytmier rapporterats hos ett mycket begränsat antal patienter som fått snabb intravenös administrering av cefotaxim genom en central venkateter.

Cefotaxim och aminoglykosider ska inte blandas i samma spruta eller perfusionsvätska.

Se också instruktioner för användning och hantering, avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Liksom vid behandling med andra antibiotika kan användning av cefotaxim, särskilt om den är långvarig, resultera i överväxt av okänsliga organismer. Upprepad utvärdering av patientens tillstånd är nödvändigt. Om superinfektion utvecklas under behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

- Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga, inklusive dödliga, överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som fått cefotaxim (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar). Om en överkänslighetsreaktion uppstår, måste behandlingen avbrytas.

Användning av cefotaxim är strikt kontraindicerat hos patienter med tidigare anamnes på omedelbar överkänslighet mot cefalosporiner.

Eftersom det förekommer korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner, ska användning av de senare ske med yttersta försiktighet hos penicillinkänsliga patienter.

- Allvarliga bullösa reaktioner

Fall av allvarliga bullösa reaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats med cefotaxim (se avsnitt Biverkningar). Patienter ska rådas att omedelbart kontakta läkare innan behandlingen fortsätter om hud- och/eller slemhinnereaktioner uppträder.

- *Clostridium difficile*-associerad sjukdom (t ex pseudomembranös kolit)

Diarré, i synnerhet om den är svår och/eller ihållande, vilken uppträder under behandling eller under de första veckorna efter behandling, kan vara symtom på *Clostridium difficile*-associerad sjukdom (CDAD). CDAD kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande, där den allvarligaste formen är pseudomembranös kolit.

Diagnosen av detta sällsynta men eventuellt livshotande tillstånd kan bekräftas med endoskopi och/eller histologi.

Det är viktigt att denna diagnos övervägs hos patienter med diarré under eller efter administrering av cefotaxim.

Om diagnosen pseudomembranös kolit misstänks, ska cefotaxim omedelbart avbrytas och lämplig specifik antibiotikabehandling ska omedelbart påbörjas.

Clostridium difficile-associerad sjukdom kan gynnas av fekal stas.

Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

- Hematologiska reaktioner

Leukopeni, neutropeni och, mer sällan, agranulocytos kan utvecklas under behandling med cefotaxim, i synnerhet om det ges under långa perioder. Vid behandlingskurer som pågår under längre tid än 7-10 dagar ska antalet vita blodkroppar övervakas och behandlingen avbrytas vid neutropeni.

Vissa fall av eosinofili och trombocytopeni, som är snabbt reversibla när behandlingen avbryts, har rapporterats. Fall av hemolytisk anemi har också rapporterats (se avsnitt Biverkningar).

- Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosen ska anpassas efter beräknad kreatininclearance.

Försiktighet ska iakttas om cefotaxim ges tillsammans med aminoglykosider eller andra nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt Interaktioner). Njurfunktionen måste övervakas hos dessa patienter, hos äldre och hos dem med tidigare nedsatt njurfunktion.

- Neurotoxicitet

Höga doser av beta-laktamantibiotika, däribland cefotaxim, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan leda till encefalopati (t ex nedsatt medvetandegrad, onormala rörelser och kramper) (se

avsnitt Biverkningar).

Patienter ska rådas att omedelbart kontakta läkare före fortsatt behandling om sådana reaktioner uppträder.

- Försiktighetsåtgärder vid administrering

Under uppföljning efter marknadsintroduktion har potentiellt livshotande arytmier rapporterats hos ett mycket begränsat antal patienter som fått snabb intravenös administrering av cefotaxim genom en central venkateter. Rekommenderad tid för injektion eller infusion ska följas (se avsnitt Dosering).

- Effekter på laborietester

Liksom med andra cefalosporiner har ett positivt Coombs test förekommit hos patienter som behandlats med cefotaxim. Detta fenomen kan interferera med korstestningen av blod.

Glukostestning av urin med ospecifika reduktionsmedel kan ge falskt positiva resultat. Detta fenomen ses ej när en specifik glukosoxidasmetod används.

- Natriumintag

Innehållet av natrium i cefotaximnatrium (2,09 mmol/g) bör beaktas.

Interaktioner

Probenecid stör den renala tubular transporten av cefalosporiner, och fördröjer därigenom deras utsöndring samt ökar deras plasmakoncentrationer.

Liksom andra cefalosporiner kan cefotaxim potentiera de nefrotoxiska effekterna av nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider eller potenta diuretika (t.ex. furosemid). Njurfunktionen måste övervakas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Kategori B:1.

Säkerheten för cefotaxim har inte fastställts hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. Det finns dock inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor.

Cefotaxim passerar placentabarriären. Cefotaxim ska därför inte användas under graviditet såvida inte förväntade fördelar uppväger eventuella risker.

Amning

Grupp III.

Cefotaxim utsöndras i bröstmjolk.

Effekter på den fysiologiska tarmfloran hos det ammade spädbarnet, vilket kan leda till diarré, kolonisering av jästliknande svampar och sensibilisering av barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med cefotaxim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Trafik

Det finns inga bevis för att cefotaxim direkt försämrar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Höga doser av cefotaxim, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan orsaka encefalopati (t ex nedsatt medvetandegrad, onormala rörelser och kramper) (se avsnitt Biverkningar). Patienter ska rådas att ej framföra fordon eller använda maskiner om dessa symtom uppstår.

Biverkningar

Cirka 5 % av patienterna får biverkningar. Vid intramuskulär administrering får 30 % av patienterna en lätt, övergående smärta på injektionsstället.

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/10$, $< 1/100$)	Mindre vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/1000$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Infektioner och infestationer						Super-infektion (se avsnitt Varningar)

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/10$, $< 1/100$)	Mindre vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/1000$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
						r och försiktighet)
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Eosinofili Trombocytopeni			Neutropeni Agranulocytos (se avsnitt Varningar och försiktighet) Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Jarisch-Herxheimers reaktion			Anafylaktiska reaktioner Angioödem Bronkospasm

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/10, < 1/100$)	Mindre vanliga ($\geq 1/100, < 1/1000$)	Sällsynta ($\geq 1/1000, < 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
						Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet			Kramper (se avsnitt Varningar och försiktighet)			Huvudvärk Yrsel Encefalopati (t.ex. försämrad medvetandegrad, onormala rörelser) (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hjärtat						

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/10, < 1/100$)	Mindre vanliga ($\geq 1/100, < 1/1000$)	Sällsynta ($\geq 1/1000, < 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
						Arytmi efter snabb bolusinfusion genom centralvenkateter
Mag-tarmkanalen			Diarré			Illamående Kräkningar Buksmärta Pseudo-membranös kolit (se avsnitt Varninga

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/10$, $< 1/100$)	Mindre vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/1000$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
						r och försiktighet)
Lever och gallvägar			Förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT och/eller alkaliska fosfataser) och/eller bilirubin			Hepatit* (ibland med gulsot)
Hud och subkutan vävnad			Utslag Klåda Urtikaria			Erythema multiforme

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/10, < 1/100$)	Mindre vanliga ($\geq 1/100, < 1/1000$)	Sällsynta ($\geq 1/1000, < 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
						Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys* (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Njurar och urinvägar			Minskad njurfunktion/ Kreatinin ökning (särskilt vid samtidig förskrivning)			Interstitiell nefrit

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/10$, $< 1/100$)	Mindre vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/1000$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
			ng av aminoglykosider)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssället	För intramuskulära beredningar: Smärta vid injektionsstället		Feber Inflammatoriska reaktioner vid injektionsstället, inklusive flebit/tromboflebit			För intramuskulära beredningar (eftersom lösningsmedlet innehåller lidokain): systemisk reaktion mot lidokain

**erfarenhet efter marknadsintroduktion*

Jarisch-Herxheimers reaktion

Vid behandling av borrelios kan Jarisch-Herxheimers reaktion utvecklas under behandlingens första dagar.

Förekomst av en eller flera av följande symtom har rapporterats efter flera veckors behandling av borrelios: hudutslag, klåda, feber, leukopeni, förhöjda leverenzymmer, andningssvårigheter, ledbesvär.

Lever och gallvägar

Förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT och/eller alkaliska fosfataser) och/eller bilirubin har observerats. Dessa onormala laboratorievärden kan i sällsynta fall stiga till över två gånger det övre normala gränsvärdet och orsaka leverskador, vanligtvis kolestatiska och oftast asymtomatiska.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtomen vid överdosering överensstämmer i hög grad med biverkningsprofilen.

Det finns risk för reversibel encefalopati vid administrering av höga doser av beta-laktamantibiotika, inklusive cefotaxim.

Vid överdosering måste behandlingen med cefotaxim avbrytas och stödjande behandling påbörjas, vilket omfattar åtgärder för att påskynda eliminering och symtomatisk behandling av biverkningar (t ex kramper).

Det finns ingen specifik antidot. Serumnivåerna av cefotaxim kan reduceras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism: Cefotaxim har baktericid effekt genom hämning av bakteriernas cellväggssyntes. God stabilitet mot de flesta betalaktamaser.

Brytpunkter:

Enligt NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) har följande brytpunkter för cefotaxim fastställts 1999:

- *Enterobacter* species: ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ känsliga, ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistenta.
- *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp.: ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ känsliga, ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistenta.
- *Staphylococcus* spp.: ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ känsliga, ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistenta.
- *Haemophilus* spp.: ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ känsliga.
- *Neisseria gonorrhoeae*: $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ känsliga.
- *Streptococcus pneumoniae*: $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ känsliga, ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ resistenta.
- *Streptococcus* spp. utom *S. pneumoniae*: $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ känsliga, ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ resistenta.

Korsresistens förekommer inom betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner).

På grund av geografisk variation bör information om lokala resistensförhållanden inhämtas från lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

Arter	Intervall för resistensfrekvens inom EU (om >10 %) (extremvärden)
--------------	---

Känsliga:

Grampositiva aeroba mikroorganismer:

Staphylococcus aureus (meticillin känsliga)*

Grupp A Streptokocker (inkl *Streptococcus pyogenes*)*

Grupp B Streptokocker

β-haemolytiska streptokocker (Grupp C, F, G)

*Streptococcus pneumoniae** 12,7 %

Viridans streptokocker*

Gramnegativa aeroba mikroorganismer:

Citrobacter spp.*

*Escherichia coli**

*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat på godkända kliniska indikationer.

Meticillin-(oxacillin)-känsliga staphylokokker (MRSA) är resistent mot alla tillgängliga β-laktam-antibiotika inklusive cefotaxim.

Penicillinresistent *Streptococcus pneumoniae* har en varierande grad av korsresistens mot cefalosporiner som cefotaxim.

Arter

**Intervall för resistensfrekvens
inom EU (om >10 %)
(extremvärden)**

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Klebsiella spp. *

*Moraxella catarrhalis**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Neisseria meningitidis**

*Proteus spp.**

*Providencia spp.**

Yersinia enterocolitica

Anaeroba mikroorganismer:

Clostridium spp. (inte *Clostridium
difficile*)

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Övriga mikroorganismer:

Borrelia spp.

Resistenta:

*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat på godkända kliniska indikationer.

Meticillin-(oxacillin)-känsliga staphylokokker (MRSA) är resistent mot alla tillgängliga β -laktam-antibiotika inklusive cefotaxim.

Penicillinresistent *Streptococcus pneumoniae* har en varierande grad av korsresistens mot cefalosporiner som cefotaxim.

Arter

**Intervall för resistensfrekvens
inom EU (om >10 %)
(extremvärden)**

Grampositiva aeroba**mikroorganismer:**

Enterococcus spp.

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Listeria spp.

Staphylococcus aureus (MRSA)

Staphylococcus epidermidis (MRS
E)

Gramnegativa aeroba**mikroorganismer:**

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Morganella morganii

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Xanthomonas maltophilia

*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat på godkända kliniska indikationer.

Meticillin-(oxacillin)-känsliga staphylokokker (MRSA) är resistent mot alla tillgängliga β -laktam-antibiotika inklusive cefotaxim.

Penicillinresistent *Streptococcus pneumoniae* har en varierande grad av korsresistens mot cefalosporiner som cefotaxim.

Arter

**Intervall för resistensfrekvens
inom EU (om >10 %)
(extremvärden)**

Anaeroba mikroorganismer:

Bacteroides spp.

Clostridium difficile

Övriga mikroorganismer:

Chlamydia

Mycoplasma spp.

Legionella pneumophila

*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat på godkända kliniska indikationer.

Meticillin-(oxacillin)-känsliga staphylokokker (MRSA) är resistent mot alla tillgängliga β -laktam-antibiotika inklusive cefotaxim.

Penicillinresistent *Streptococcus pneumoniae* har en varierande grad av korsresistens mot cefalosporiner som cefotaxim.

Farmakokinetik

Inom 5 minuter efter intravenös injektion av 1 g är plasmakoncentrationen 100 $\mu\text{g/ml}$. Maximal plasmakoncentration efter intramuskulär injektion av samma dos (1 g) är 20-30 $\mu\text{g/ml}$ efter 30 minuter.

Eliminationshalveringstiden är 1 timme (i.v. administrering) till 1-1,5 timmar (i.m. administrering).

Distibutionsvolymen är 0,3 l/kg.

Proteinbindningsgraden i plasma är 25 till 40 %, huvudsakligen till albumin.

Cirka 90 % av given dos elimineras via njurarna: 50 % som oförändrat cefotaxim och cirka 20% som desacetylcefotaxim.

Terapeutiska koncentrationer erhålls i de flesta vävnader och vävnadsvätskor. Passerar över till cerebrospinalvätskan vid infekterade meninger.

Cefotaxim passerar placentan. Efter intravenös dos med 1 g under förlossning uppmättes 14 µg/ml i navelsträngen under de första 90 minuterna. Två timmar efter administrering hade koncentrationen minskat till 2,5 µg/ml. Den högsta koncentrationen i fostervattnet 6,9 µg/ml uppmättes efter 3-4 timmar. Detta värde överskrider MIC för de flesta gramnegativa bakterier.

Äldre patienter:

Halveringstiden ökar måttligt till i genomsnitt 2,5 timmar hos patienter över 80 år.

Distributionsvolymen är oförändrad jämfört med unga friska personer.

Vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

Distributionsvolymen är oförändrad, halveringstiden överstiger inte 2,5 timmar, även under slutstadiet av njursvikt.

Spädbarn, barn, neonatala och prematurer:

Hos spädbarn och barn är plasmanivån och distributionsvolymen samma som hos vuxna som får motsvarande dos i mg/kg.

Halveringstiden varierar från 0,75 till 1,5 timmar.

Hos neonatala och prematurer är distributionsvolymen samma som hos spädbarn och barn. Halveringstiden varierar från 1,4 till 6,4 timmar.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Toxikologiska studier med upprepad dos i råtta och hund visade dilatering av caecum hos råtta och tecken på måttlig renal toxicitet vid höga doser, vilket indikerar en låg toxicitet för cefotaxim.

Reproduktionsstudier på mus, råtta och kanin visade ingen effekt på utvecklingen och inga teratogena effekter. Varken fertilitet, perinatal eller postnatal utveckling påverkades.

Innehåll

Cefotaximnatrium motsvarande 0,5 g, 1 g respektive 2 g cefotaxim.

Blandbarhet

På grund av kemisk inkompatibilitet ska cefotaxim inte ges tillsammans med natriumbikarbonat-lösningar. I kombination med andra antibiotika (särskilt aminoglykosider) ska dessa ges separat.

Miljöpåverkan

Cefotaxim

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av cefotaxim kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att cefotaxim är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Cefotaxim har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.17 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1150.91 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, updated 2017, data from Quintiles IMS)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I).

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

There is no ecotoxicity data available.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

There is no data available to calculate a PEC/PNEC ratio, hence justifies the phrase: "Risk of environmental impact of cefotaxime cannot be excluded, since no ecotoxicity data is available."

Degradation

There is no data available justifying the phrase: "The potential for persistence of cefotaxime cannot be excluded due to lack of data."

Bioaccumulation

Partition coefficient:

Log P= -1.4 at neutral pH (predicted by ChemAxon) (Ref II)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$ at pH 7, cefotaxime has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Approximately 20-36% of an intravenously administered dose of ^{14}C -cefotaxime is excreted by the kidney as unchanged cefotaxime and 15-25% as the desacetyl derivative, the major metabolite. The desacetyl metabolite has been shown to contribute to the bactericidal activity. Two other urinary metabolites (M2 and M3) account for about 20-25%. They lack bactericidal activity. (Ref II)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
Available at
<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-informat>
- II. Drugbank, available at
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00493>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Intravenös injektion: 0,5 g löses i minst 2 ml sterilt vatten, 1 g löses i minst 4 ml sterilt vatten och 2 g löses i minst 10 ml sterilt vatten. Injektionsflaskan skakas tills allt pulver är fullständigt löst. Injiceras långsamt under 3-5 minuter.

Infusion: 2 g löses i 40 ml sterilt vatten och infunderas under loppet av 20 minuter, alternativt löses 2 g i 50-100 ml natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, glukos 50 mg/ml eller glukos 100 mg/ml, natriumlaktat eller Ringer laktatlösning för infusion och administreras under 50-60 minuter. Kan också blandas med vanliga elektrolytlösningar, gelatinlösningar (Haemaccel) eller dextranslösningar.

Intramuskulär injektion: Som för intravenös injektion. Kan också blandas i lidokainhydroklorid 0,5-1 % (endast vid intramuskulär administrering). Injektionen ges djupt glutealt. Cefotaxim är lokalirriterande och bör endast undantagsvis ges intramuskulärt.

Färdiga lösningar har en svagt gul färg. Om färgen på lösningen är skarpt gul eller brunaktig ska den inte användas.

Injektionsflaska med pulver: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Beredning: Från mikrobiologisk utgångspunkt ska beredda lösningar användas omedelbart. Om den färdigberedda produkten inte användes omedelbart är användningstid och förhållanden före användandet användarens ansvar. Normalt ska lagringstiden ej överstiga 12 timmar (vid högst 25 °C) eller 24 timmar (2-8 °C), såvida inte beredning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Vid blandning med andra infusionsvätskor än natriumklorid 9 mg/ml, glukos 50 mg/ml eller glukos 100 mg/ml, natriumlaktat eller Ringerlaktat är hållbarheten 6 timmar vid förvaring vid högst 25 °C.

Förpackningsinformation

Pulver till injektionsvätska, lösning (vitt eller svagt gult)

10 x 0,5 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare

10 x 1 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare

10 x 2 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare