

Cefotaxim Sandoz

MR EF

Sandoz AS

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
(vitt till ljusgult, sterilt, kristallint pulver)

Antibakteriell betalaktam, cefalosporin

Aktiv substans:

Cefotaxim

ATC-kod:

J01DD01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Cefotaxim Sandoz pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning ; pulver till injektionsvätska, lösning

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-07-08.

Indikationer

Cefotaxim Sandoz är indicerat för behandling av följande allvarliga infektioner som orsakas av eller bedöms orsakas av cefotaximkänsliga bakterier (se avsnitt Farmakodynamik):

- Bakteriell pneumoni.
- Allvarliga njurinfektioner och övre urinvägsinfektioner.
- Svåra hud- och mjukdelsinfektioner.
- Genitala infektioner, däribland gonorré.
- Intraabdominella infektioner (såsom peritonit) (se avsnitt Dosering och administrationssätt).
- Akut bakteriell meningit.
- Behandling av patienter med bakteriemi som uppträder i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av ovan-nämnda infektioner.

Officiella riktlinjer för val av antibiotikum ska beaktas.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen cefotaxim eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Överkänslighet mot cefalosporiner.
- Tidigare omedelbar och/eller allvarlig överkänslighetsreaktion mot ett penicillinpreparat eller mot någon annan typ av betalaktamläkemedel (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Dosering

Cefotaxim Sandoz administreras som intravenös bolusinjektion, intravenös infusion eller intramuskulär injektion. Produkten bereds till lösning enligt instruktioner nedan. Dosering och administreringsmetod bestäms av infektionens svårighetsgrad, bakteriens känslighet och patientens status. Behandling kan påbörjas innan resultatet av känslighetstest är kända. Cefotaxim och aminoglykosider har synergistiska effekter.

Vuxna och barn över 12 år:

Normaldos är 2-6 gram dagligen uppdelat på flera doser. Dosen kan dock variera beroende på infektionens svårighetsgrad, bakteriens känslighet och patientens status.

Doseringsrekommendation

- Infektioner orsakade av en känslig mikroorganism: 1 gram var 12:e timme vilket motsvarar totalt 2 gram dagligen intramuskulärt eller intravenöst.
- Infektioner orsakade av flera känsliga eller måttligt känsliga mikroorganismer: 1-2 gram var 12:e timme vilket motsvarar totalt 2-4 gram dagligen.
- Allvarliga infektioner orsakade av oidentifierade mikroorganismer eller infektioner som inte lokaliserats: 2-3 gram som en enkeldos var 6-8:e timme, maximalt 12 gram dagligen.

Kombinationsbehandling med flera antibiotika är indicerat vid svåra infektioner.

Barn över 1 månad till 12 års ålder:

Normaldos för barn under 50 kg är 50-150 mg/kg/dygn uppdelat på 2-4 doser. Vid mycket allvarliga infektioner kan upp till 200 mg/kg/dygn krävas uppdelat på flera doser. Barn över 50 kg ges vuxendos men den maximala dosen 12 g ska inte överstigas.

Barn under 1 månad och prematura barn:

Rekommenderad dosering är 50 mg/kg/dygn uppdelat på 2-4 doser. Vid livshotande infektioner kan en högre dos krävas. Vid allvarliga infektioner har 150-200 mg/kg/dygn administrerats. Nedanstående tabell kan fungera som rekommendation vid allvarliga infektioner eftersom njurens utvecklingsgrad varierar.

Ålder	Cefotaximdosering
0-7 dagar	50 mg/kg var 12:e timme
8 dagar - 1 månad	50mg/kg var 8:e timme

Äldre:

Dosjusteringar krävs ej vid normal njur- och leverfunktion.

Övriga rekommendationer:

Gonorré:

En injektion (intramuskulär eller intravenös) Cefotaxim Sandoz 0,5 eller 1 gram som engångsdos. Vid allvarliga infektioner ska officiella riktlinjer beaktas. Syfilis ska uteslutas innan behandlingen inleds.

Urinvägsinfektion:

Vid okomplicerad urinvägsinfektion ges 1 gram var 12:e timme.

Bakteriell meningit:

Vuxna rekommenderas 6-12 gram dagligen fördelat på jämnstora doser var 6-8:e timme. Barn (1 månad - 12 år) rekommenderas 150-200 mg/kg/dygn fördelat på jämnstora doser var 6-8:e timme. Barn (0-7 dagar) ges 50 mg/kg var 12:e timme. Barn (7-28 dagar) ges 50 mg/kg var 8:e timme.

Intraabdominella infektioner:

Intraabdominella infektioner ska behandlas med cefotaxim i kombination med andra lämpliga antibiotika som är verksamma mot anaeroba bakterier.

Behandlingslängd:

Behandlingens längd beror av patientens kliniska status och sjukdomens utveckling. Cefotaxim Sandoz bör administreras till symtomen har avtagit eller bakterierna definitivt försvunnit. Vid infektioner orsakade av *Streptococcus pyogenes* måste behandlingen vara i minst 10 dagar och parenteral administration kan under behandlingen ändras till adekvat oral behandling.

Dosering vid nedsatt njurfunktion:

Vuxna med kreatininclearance <5 ml/min rekommenderas oförändrad initialdos och halverad underhållsdos med bibehållen doseringsfrekvensen.

Dosering vid dialys eller peritonealdialys:

Patienter som genomgår hemodialys och peritonealdialys ges 0,5-2 gram cefotaxim som i.v. injektion var 24 timme och efter varje dialys. Detta är tillräckligt för att effektivt behandla de flesta infektioner.

Administreringsmetod:

För att minimera risken för infektioner ska infusionen beredas aseptiskt. Infusionen ska ges direkt efter beredning.

Cefotaxim och aminoglykosider får inte blandas i samma injektionsspruta eller perfusionsvätska.

- **Intravenös infusion:**

En kort intravenös infusion bereds genom att Cefotaxim Sandoz 1 gram eller 2 gram löses i 40-50 ml sterilt vatten eller annan lämplig vätska (t.ex. 10% glukoslösning). Lösningen administreras som en 20 minuters intravenös infusion.

En lång intravenös infusion bereds genom att Cefotaxim Sandoz 2 gram löses i 100 ml lämplig vätska, t.ex. 0,9% natriumklorid eller isoton glukoslösning eller annan kompatibel infusionsvätska. Lösningen administreras som en 50-60 minuters intravenös infusion.

- **Intravenös injektion:**

För beredning av en intravenös injektion löses Cefotaxim Sandoz 0,5 g i 2 ml sterilt vatten, Cefotaxim Sandoz 1 g löses i 4 ml sterilt vatten, Cefotaxim Sandoz 2 g löses i 10 ml sterilt vatten och injiceras under 3-5 minuter. Sedan läkemedlet kommit ut på marknaden har potentiellt livsfarlig arytmi rapporterats hos mycket få patienter som fick cefotaxim snabbt via en central venkateter.

- Intramuskulär injektion
Cefotaxim Sandoz 0,5 g löses i 2 ml sterilt vatten. Cefotaxim Sandoz 1 g löses i 4 ml sterilt vatten. Lösningen administreras med djup intramuskulär injektion. För att förhindra smärta vid injektionen kan Cefotaxim Sandoz 0,5 g lösas i 2 ml 1% lidokainhydroklorid eller Cefotaxim Sandoz 1 g lösas i 4 ml 1% lidokainhydroklorid (enbart för vuxna). Lösningar med lidokain får *inte* administreras intravenöst. Om den dagliga dosen överstiger 2 gram ska intravenös administrering användas. Vid allvarliga infektioner rekommenderas ej intramuskulär injektion. Produktinformationen för det valda lidokaininnehållande läkemedlet måste beaktas.

Följande tabell visar lösningsvolymen för respektive injektions-/infusionsflaska:

Injektions-/ infusionsflaska	Administreringsmetod			
	Kort intravenös infusion	Lång intravenös infusion	Intravenös injektion	Intramuskulär injektion
0,5 g	-	-	2 ml	2 ml
1 g	40-50 ml	-	4 ml	4 ml
2 g	40-50 ml	100 ml	10 ml	-

Varningar och försiktighet

Liksom för andra bredspektrumantibiotika kan längre tids användning leda till överväxt av okänsliga organismer. Upprepade bedömningar av patientens tillstånd är av största vikt. Om en superinfektion uppkommer under behandlingen ska specifik antimikrobiell behandling sättas in om det bedöms kliniskt nödvändigt.

- Anafylaktiska reaktioner
Liksom för alla antibakteriella betalaktam-preparat har allvarliga överkänslighetsreaktioner, i enstaka fall med dödlig utgång, rapporterats. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med cefotaxim omedelbart avbrytas och lämpliga akutåtgärder sättas in. Innan behandling inleds ska en eventuell anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner mot cefotaxim, andra cefalosporiner eller någon typ av betalaktam-preparat utredas. Försiktighet ska iakttas om cefotaxim ges till patienter med icke allvarliga överkänslighetsreaktioner mot betalaktam-preparat i anamnesen.
- Allvarliga bullösa reaktioner
Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner, bl.a. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats hos patienter som fått cefotaxim (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska instrueras att genast ta kontakt med sin läkare innan de fortsätter behandlingen om hud- och/eller slemhinnereaktioner uppkommer.
- *Clostridium difficile*-associerad sjukdom (t.ex. pseudomembranös kolit)
Diarré som uppträder under behandlingen eller under de första veckorna efter behandlingen, särskilt om den är svår och/eller ihållande, kan vara symptom på *Clostridium difficile*-associerad sjukdom (CDAD). CDAD kan variera i allvarlighet från lindrig till livshotande. Den svåraste formen är pseudomembranös kolit.
Detta sällsynta men eventuellt dödliga tillstånd kan diagnostiseras genom endoskopi och/eller histologi.
Det är viktigt att denna diagnos övervägs för patienter som får diarré under eller efter administrering av cefotaxim.
Om pseudomembranös kolit misstänks ska behandlingen med cefotaxim omedelbart avbrytas och lämplig specifik antibiotikabehandling omgående sättas in.
Clostridium difficile-associerad sjukdom kan gynnas av fekal stas.

Läkemedel som sätter ner peristaltiken ska inte ges.

- Hematologiska reaktioner
Eftersom leukopeni, neutropeni och i mer sällsynta fall agranulocytos, kan utvecklas under behandling med cefotaxim, ska blodräkning göras om behandlingen pågår i mer än 7 dagar. Vid neutropeni ($<1\ 400$ neutrofiler/ mm^3) ska behandlingen avbrytas. Några fall av eosinofili och trombocytopeni, som snabbt gick tillbaka efter behandlingsavbrott, har rapporterats. Fall av hemolytisk anemi har också rapporterats (se avsnitt Biverkningar).
- Patienter med njursvikt
Dosen ska anpassas efter beräknad kreatininclearance (se avsnitt Dosering och administrationsätt). Försiktighet ska iaktas om cefotaxim administreras tillsammans med aminoglykosider, probenecid eller andra nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt Interaktioner). Njurfunktionen måste följas hos dessa patienter, hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion redan före behandlingen.
- Neurotoxicitet
Höga doser av betalaktamantibiotika, inklusive cefotaxim, kan leda till encefalopati (t.ex. nedsatt medvetenhet, onormala rörelser och konvulsioner), särskilt hos patienter med njursvikt (se avsnitt Biverkningar).
- Försiktighetsåtgärder vid administrering
Sedan läkemedlet kommit ut på marknaden har potentiellt livsfarlig arytm rapporterats hos mycket få patienter som fick cefotaxim snabbt via en central venkateter. De rekommenderade injektions- och infusionstiderna ska följas (se avsnitt Dosering och administrationsätt).
- Påverkan på laborietester
Liksom för andra cefalosporiner har Coombs test visat positivt resultat hos en del patienter som behandlas med cefotaxim. Detta fenomen kan interferera vid korstestning av blod. Test av uringlukos med icke-specifika reducerande substanser kan ge falskt positiva resultat. Detta fenomen uppträder inte när en specifik glukosoxidasmetod används.

Cefotaxim Sandoz 0,5 g innehåller 25,3 mg natrium per dosenhet, motsvarande 1,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Cefotaxim Sandoz 1 g innehåller 50,5 mg natrium per dosenhet, motsvarande 2,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Cefotaxim Sandoz 2 g innehåller 101 mg natrium per dosenhet, motsvarande 5,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

- Medel som ökar utsöndringen av urinsyra
Probenecid interagerar med den renala utsöndringen av cefotaxim, vilket ökar exponeringen av cefotaxim 2-faldigt och minskar renalt clearance till ca hälften vid terapeutiska doser. På grund av stort terapeutiskt index för cefotaxim krävs ingen dosjustering hos patienter med normal njurfunktion. Dosjustering kan behövas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Dosering och administrationsätt).
- Aminoglykosidantibiotika och diuretika
Liksom övriga cefalosporiner, kan cefotaxim förstärka nefrotoxiska effekter hos nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider eller potenta diuretika (t.ex. furosemid). Njurfunktion ska övervakas hos dessa patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Vissa antibiotika - tetracykliner (såsom doxycyklin eller minocyklin), erytromycin, kloramfenikol. De kanske inte fungerar ordentligt om de används med Cefotaxim Sandoz.

Graviditet

Kategori B:1.

Säkerheten av cefotaxim under graviditet har inte bekräftats.

Djurstudier antyder inte att det skulle finnas någon direkt eller indirekt skadlig effekt vad gäller reproduktionstoxicitet. Dock finns det inga adekvata och välkontrollerade studier med gravida kvinnor.

Cefotaxim korsar placentabarriären. Därför ska cefotaxim inte användas under graviditet, såvida inte den förväntade nyttan överväger de eventuella riskerna.

Amning

Grupp III.

Cefotaxim utsöndras i bröstmjolk.

Effekter på den fysiologiska tarmfloran hos det ammande barnet som kan leda till diarré, kolonisering av jästliknande svampar och sensibilisering av barnet kan inte uteslutas. Fördelarna med amning för barnet ska därför vägas mot vikten av cefotaximbehandling för kvinnan innan beslut om behandling med cefotaxim tas.

Trafik

Det finns inga bevis på att cefotaxim skulle direkt påverka förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner.

Höga cefotaximdoser kan leda till encefalopati (t.ex. nedsatt medvetenhet, onormala rörelser och konvulsioner), särskilt hos patienter med njursvikt (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska instrueras att inte köra eller använda maskiner om sådana symtom uppkommer.

Biverkningar

<i>Organsystem</i>	<i>Mycket vanliga ($\geq 1/10$)</i>	<i>Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>	<i>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)</i>	<i>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, 1/1\ 000$)</i>	<i>Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)</i>	<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*</i>
Infektioner och infestationer						Superinfektion (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Eosinofili Trombo-cytopeni			Neutropeni Agranulocytos (se avsnitt Varningar och försiktighet) Hemolytisk anemi
Immun-systemet			Jarisch-Herxheimerers reaktion			Anafylaktiska reaktioner Angioödem Bronkospasm Anafylaktisk chock

Centrala och perifera nervsystemet			Konvulsioner (se avsnitt Varningar och försiktighet)			Huvudvärk Yrsel Encefalopati (t.ex. nedsatt medvetandegrad, onormala rörelser (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hjärtat						Arytmi efter snabb bolusinfusion via central venkateter
Magtarmkanalen			Diarré			Illamående Kräkningar Buksmärtor Pseudo-membranös kolit (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymmer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT och/eller alkaliskt fosfatas) och/eller bilirubin			Hepatit* (ibland med ikterus)
Hud och subkutan vävnad			Utslag Klåda Urtikaria			Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion/ förhöjda kreatinivärden (särskilt vid samtidig			Interstitiell nefrit

			användning av aminoglykosider)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	<i>Vid intramuskulär administrering</i> : Smärtor på injektionsstället		Feber Inflammatoriska reaktioner på injektionsstället, såsom flebit/tromboflebit			<i>Vid intramuskulär administrering (eftersom lösningen innehåller lidokain):</i> Systemiska reaktioner på lidokain

Jarisch-Herxheimers reaktion

Under behandling av borrelios kan Jarisch-Herxheimers reaktion utvecklas de första behandlingsdagarna. Ett eller flera av följande symtom har rapporterats efter flera veckors behandling av borrelios: hudutslag, klåda, feber, leukopeni, förhöjda leverenzymmer, andningssvårigheter och ledbesvär.

Lever och gallvägar

Förhöjda leverenzymmer (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT och/eller alkaliskt fosfat) och/eller bilirubin har observerats. Dessa avvikande laboratorievärden kan i sällsynta fall överskrida det övre gränsvärdet med det dubbla och framkalla leverskada, vanligen kolestatisk och oftast asymtomatisk.

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

Symtom på överdosering motsvarar i stort biverkningsprofilen.

Vid administrering av höga doser antibiotika av betalaktamtyp, inklusive cefotaxim, finns en risk för reversibel encefalopati.

Om överdosering inträffar måste behandlingen med cefotaxim avbrytas och understödande behandling sättas in, vilket inkluderar åtgärder för att påskynda elimineringen samt symtomatisk behandling av biverkningar (t.ex. konvulsioner).

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering. Serumnivåerna av cefotaxim kan reduceras genom hemodialys eller peritonealdialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Den baktericida effekten av cefotaxim är en följd av hämmande av syntesen av bakteriernas cellväggar (då bakterierna växer), vilket beror på inhibition av penicillinbindande proteiner (penicillin-binding proteins eller PBP), bl.a. transpeptidaser.

Förhållande mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Graden av baktericid verkan beror på längden av den tid som halten av läkemedlet i serum överstiger den minsta hämmande koncentrationen (minimal inhibitory concentration eller MIC) för den patogena mikroorganismen.

Resistensmekanism

Resistens mot cefotaxim kan bero på följande mekanismer:

- inaktivering under inverkan av β -laktamaser. Cefotaxim kan hydrolyseras under inverkan av vissa β -laktamaser, särskilt av β -laktamaser med utvidgat spektrum (extended-spectrum β -laktamases (ESBL)) som förekommer hos vissa stammar av *Escherichia coli* eller *Klebsiella pneumoniae*, eller av kromosomala konstitutiva eller inducerbara β -laktamaser av AmpC-typ som förekommer hos *Enterobacter cloacae*. Därför ska inte infektioner som orsakas av patogener med inducerbara, kromosomalt enkodade AmpC- β -laktamaser behandlas med cefotaxim, trots eventuell påvisad in vitro känslighet på grund av risken för selektion av mutanter med konstitutiv, AmpC- β -laktamaseexpression vars repression upphört.
- minskad affinitet för PBP-proteiner mot cefotaxim. Redan existerande PBP-proteiner modifieras som en följd av mutationer vilket leder till förvärvad resistens hos pneumokocker och andra streptokocker. I motsats till detta uppstår resistens hos meticillin-(oxacillin-)resistenta stafylokocker genom uppkomsten av en ny PBP som uppvisar svagare affinitet mot cefotaxim.
- hämningen av PBP-proteiner blir bristfällig på grund av otillräcklig penetration av cefotaxim genom det yttre cellmembranet på gramnegativa bakterier.
- aktiv transportmekanism (efflux pumps eller utflödespumpar) som aktivt transporterar cefotaxim ut ur cellen.

Fullständig korsresistens mellan cefotaxim och ceftriaxon och partiell korsresistens mellan cefotaxim och penicilliner samt cefalosporiner förekommer.

Gränsvärden

Följande minsta inhibitoriska koncentrationer (MIC) har definierats för känsliga och resistenta bakterier:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) gränsvärden (break points) V3.1 (2013-02-11):

Bakterie	Känslig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--*	--*
<i>Streptococcus</i> (grupp A, B, C, G)	--**	--**
<i>Streptococcus viridans</i> -gruppen	≤ 0,5 mg/l	≤ 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l***	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l***	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l***	> 0,12 mg/l
Icke stamspecifika	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

*Stafylokockers känslighet för cefalosporiner härleds från cefoxitinkänsligheten, förutom för ceftazidim, cefixim och ceftibuten, som inte har några gränsvärden och inte ska användas vid stafylokockinfektioner. Vissa meticillinresistenta *S. aureus* är känsliga för ceftarolin..

**Betalaktamkänsligheten hos streptokocker grupp A, B, C och G härleds från deras penicillinkänslighet.

***Isolat med MIC-värden som ligger över gränsvärdet för känslighet är mycket sällsynta eller ännu ej rapporterade. Identifiering av och antimikrobiella känslighetstester på sådana isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas skickas isolatet till ett referenslaboratorium. Fram till dess att det finns belägg för klinisk respons för bekräftade isolat med MIC-värden som ligger över nuvarande gränsvärde för resistens ska de rapporteras som resistenta.

****Gränsvärdena gäller vid en daglig intravenös dos om 1 g x 3 och en hög dos på minst 2 g x 3.

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för vissa stammar och därför är lokal information om resistensförhållandena önskvärd, särskilt då patienter med allvarliga infektioner behandlas. Om effekten av cefotaxim är tvivelaktig på grund av den lokala resistensprevalensen, ska sakkunniga rådfrågas för att avgöra vilken behandling är bäst för patienten. Särskilt då det gäller svåra infektioner eller då behandlingen misslyckats ska man eftersträva en mikrobiologisk diagnos, vilket omfattar identifiering av den patogena organismen och dess känslighet för antibiotika.

Vanligen känsliga stammar

Grampositiva aerobes

Staphylococcus aureus (meticillinkänslig)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (inklusive penicillinresistenta stammar)

Streptococcus pyogenes

Gramnegativa aerobes

Borrelia burgdorferi[°]

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis[°]

Neisseria gonorrhoeae[°]

Neisseria meningitidis[°]

Proteus mirabilis[%]

Proteus vulgaris[°]

Stammar där förvärvad resistens kan utgöra ett problem

Grampositiva aerobes

Staphylococcus aureus[∞]

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativa aerobes

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Morganella morganii
Serratia marcescens

Anaerobes
Bacteroides fragilis

Konstitutionellt resistenta stammar

Grampositiva aerobes
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (meticillinresistent)

Gramnegativa aerobes
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobes
Clostridium difficile

Övriga
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.
Treponema pallidum

° Litteraturuppgifter, referensverk och behandlingsriktlinjer stöder känslighet.

+ Förekomsten av resistens >50 % i minst en (1) region

% Stammar som producerar β -laktamas med utvidgat spektrum (Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)) är alltid resistenta.

∞ Inom samhället är förekomsten av resistens <10 %.

Farmakokinetik

Absorption

Cefotaxim administreras parenteralt. Intravenös injektion av 1 gram cefotaxim ger en maximal koncentration på ca 81-102 mg/l efter i medeltal 5 minuter, intravenös injektion av 2 g cefotaxim ger en maximal koncentration på 167-214 mg/l efter i medeltal 8 minuter. Intramuskulär injektion av 1 gram cefotaxim ger en maximal plasmakoncentration på 20 mg/l inom 30 minuter.

Distribution

Cefotaxim penetrerar väl in i olika distributionsrum. Terapeutiska läkemedelsnivåer som överstiger vanliga patogeners MIC-värden uppnås snabbt. Koncentrationen i cerebrospinalvätskan är låg när hjärnhinnorna inte är inflammerade men cefotaxim passerar normalt blod-hjärnbarriären i nivåer över MIC för patogenerna

när hjärnhinnorna är inflammerade (3-30 mikrogram/ml). Cefotaximkoncentrationer (0,2-5,4 mikrogram/ml) som hämmare de flesta gramnegativa bakterier uppnås i varig sputum, bronkialsekretion och pleuravätska efter doser på 1 och 2 gram. Koncentrationer som troligen är effektiva mot känsliga organismer uppnås efter terapeutiska doser i de kvinnliga reproduktionsorganen, otitis medial utgjutelse, prostata vävnad, interstitiell vätska, peritonealvätska och gallblåsans vägg. Höga koncentrationer av cefotaxim och O-desacetylcefotaxim återfinns i gallan. Cefotaxim passerar placentan och uppnår höga koncentrationer i fostervätska och fostervävnad (upp till 6 mg/kg). Små mängder cefotaxim diffunderar över i modersmjölken.

Proteinbindningsgraden för cefotaxim är ca 25-40%.

Distributionsvolymen för cefotaxim är 21-37 liter efter en 30 minuters intravenös infusion av 1 gram cefotaxim

Biotransformation:

Cefotaxim metaboliseras delvis hos människa. Ca 15-25% av en parenteral dos metaboliseras till O-desacetylcefotaxim som också har antibiotiska egenskaper.

Elimination:

Cefotaxim och O-desacetylcefotaxim utsöndras huvudsakligen via njurarna. Endast en liten del cefotaxim (2%) utsöndras i gallan. 40-60% av administrerad cefotaximdos återfinns i oförändrad form i urinen inom 6 timmar och 20% återfinns som O-desacetylcefotaxim. Efter administrering av radioaktivt märkt cefotaxim återfinns mer än 80% i urinen, 50-60% av detta som oförändrad cefotaxim och resten som metaboliter.

Cefotaxims totala clearance är 240-390 ml/min och dess renala clearance 130-150 ml/min.

Halveringstiden i serum är normalt ca 50-80 minuter för cefotaxim och 90 minuter för O-desacetylcefotaxim. Hos äldre patienter är halveringstiden i serum 120-150 min.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 3-10 ml/min) kan halveringstiden i serum öka till 2,5-3,6 timmar för cefotaxim.

Hos nyfödda påverkas farmakokinetiken av gestationsålder och kronologisk ålder, halveringstiden är förlängd hos förtidigt födda och nyfödda med låg födelsevikt i samma ålder.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Cefotaxim passerar placenta. Efter intravenös administrering av 1 gram cefotaxim under födseln uppmättes 14 mikrogram/ml i navelsträngen under de första 90 minuterna efter administrering vilket sedan föll till ca 2,5 mikrogram/ml två timmar efter administrering. I fostervattnet uppmättes den högsta koncentrationen 6,9 mikrogram/ml efter 3-4 timmar. Detta värde överstiger MIC för de flesta gramnegativa bakterier.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

0,5 g pulver till injektionsvätska, lösning:

1 injektionsflaska med 15 ml innehåller 0,5 g cefotaxim (som natriumsalt).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 injektionsflaska med 15 ml innehåller 1,1 mmol (25,3 mg) natrium.

1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

1 injektionsflaska med 20 ml innehåller 1 g cefotaxim (som natriumsalt).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 injektionsflaska med 20 ml innehåller 2,2 mmol (50,5 mg) natrium.

2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

1 injektionsflaska med 20 ml innehåller 2 g cefotaxim (som natriumsalt).

1 infusionsflaska med 50 ml innehåller 2 g cefotaxim (som natriumsalt).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 injektionsflaska med 20 ml eller 50 ml innehåller 4,4 mmol (101 mg) natrium.

1 infusionsflaska med 50 ml innehåller 4,4 mmol (101 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Inga.

Blandbarhet

Cefotaxim ska inte blandas med andra antibiotika i samma spruta eller infusionslösning, speciellt inte aminoglykosider. Cefotaxim Sandoz ska inte blandas med lösningar innehållande natriumbikarbonat.

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: Det kan inte uteslutas att cefotaxim kan bioackumuleras, då data saknas.

Detaljerad miljöinformation**Substance: Cefotaxim sodium**

Environmental risk: Risk of environmental impact of cefotaxim cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Degradation: The potential for persistence of cefotaxim cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation: The potential for bioaccumulation of cefotaxim cannot be excluded, due to lack of data.

Detailed background information**Environmental Risk Classification****Predicted Environmental Concentration (PEC)**

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 1150.91 \text{ kg} \cdot 100$$
$$\text{PEC} = 0.173 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1150.91 kg (cefotaxim sodium) (total sold amount API in Sweden in year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

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

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae: no data available

Crustacean (Daphnia magna): no data available

Fish: no data available

Other ecotoxicity data: No data available

PNEC derivation:

No PNEC can be calculated since there is no environmental toxicity data available

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Calculation of a risk ratio is not possible, due to the lack of environmental toxicity data. Therefore, the following phrase is used: "Risk of environmental impact of cefotaxim cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: no data available

Justification of chosen degradation phrase:

As no data on biological degradation is available the following phrase is used: 'The potential for persistence of cefotaxim cannot be excluded, due to lack of data.'

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow}$ = no data available

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As no data on lipophilicity of cefotaxime is available, the following phrase is used: 'The potential for bioaccumulation of cefotaxim cannot be excluded, due to lack of data.'

Excretion (metabolism)

Cefotaxime and its metabolites are excreted principally in urine; tubular secretion of the drug occurs. In adults with normal renal function, approximately 40–60% of a single IM or IV dose of cefotaxime is excreted in urine as unchanged drug and approximately 24% is excreted as desacetylcefotaxime within 24 hours. The majority of the IM or IV dose is excreted within the first 2 hours following administration. (AHFS Drug Information, 2018)

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm

- AHFS Drug Information, 2018. Medicines Complete. Pharmaceutical Press.
<https://www.medicinescomplete.com/#/content/ahfs/a382765?hspl=cefotaxim#content%2Fahfs%2Fa382>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Öppnade injektionsflaskor och beredd lösning:

För omedelbar användning.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och beredning finns i avsnitt 6.3.

Särskilda anvisningar för destruktion

Beredningen av lösningen bör ske med aseptisk teknik. Den beredda lösningen bör administreras direkt.

Cefotaxim Sandoz är blandbar med ett flertal vanliga intravenösa lösningar:

- Sterilt vatten
- 0,9 % natriumkloridlösning
- 5 % glukoslösning
- 5 % glukos-/0,9 % natriumkloridlösning
- Ringer-lactatlösning
- 5 % metronidazolösning
- Dextran 40 % i 0,9 % natriumkloridlösning
- Dextran 40 % i 5 % glukoslösning

Blandbarheten för cefotaxim och andra infusionsvätskor ska kontrolleras före användning.

Efter beredning ska lösningen vara klar och ljusgul till gulbrun. Använd inte lösningen vid synliga tecken på fel. Ta endast ut en dos ur injektionsflaskan.

Se avsnitt Dosering och administrationssätt för beredningsinstruktioner. Eventuell överbliven lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning vitt till ljusgult, sterilt, kristallint pulver

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

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

Pulver till injektionsvätska, lösning (vitt till ljusgult, sterilt, kristallint pulver)

10 x 0,5 gram injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*