

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cefotaxime Sandoz, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal (süste-/infusioonilahuse pulber) sisaldab 1 g tsefotaksiimi (naatriumisoolana).
INN: *cefotaximum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 1 g viaal süste-/infusioonilahuse pulbriga sisaldab 50,5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber (valkjaskuni kahvatukollane kristalne pulber).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefotaksiim on näidustatud raskete infektsioonide raviks, enne patogeeni identifitseerimist või kui infektsiooni põhjustava patogeeni tundlikkus on kindlaks tehtud, sh:

- bakteriaalne pneumoonia;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid, sh püelonefriit;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid
- suguelundite infektsioonid, sh gonorröa;
- kõhuõõne infektsioonid (nagu peritoniit);
- äge bakteriaalne meningiit;
- endokardiit;
- borrelioos.

Baktereemia ravi, mis esineb või on arvatavalt seotud ükskõik millise eespool loetletud infektsiooniga

Antibakteriaalsete ravimite sobiva kasutamise kohta tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tsefotaksiimi võib manustada intravenoosse boolussüstina, intravenoosse infusioonina või lihasesisese süstina pärast lahuse valmistamist alltoodud juhiste kohaselt. Annused ja manustamisviis sõltuvad infektsiooni raskusest, mikroorganismi tundlikkusest ja patsiendi seisundist. Ravi võib alustada enne, kui on teada saadud tundlikkuse määramise testide tulemused.

Tsefotaksiimil on sünergistlik toime aminoglükosiididega.

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed

Tavaline annus täiskasvanutel on 2...6 g ööpäevas, mis tuleb jagada mitmeks annuseks. Raskete infektsioonide puhul võib ööpäevast annust suurendada 12 g-ni, mida manustatakse 3 või 4 üksikannuseks jaotatuna.

Annustamisjuhised

Tüüpiline infektsioon tundliku mikroorganismi olemasolul (või kahtlusel)

1 g iga 12 tunni järel vastavalt ööpäevasele annusele 2 g intramuskulaarselt või intravenoosselt.

Infektsioon mitme tundliku või mõõdukalt tundliku mikroorganismi olemasolul (või kahtlusel)

1...2 g iga 12 tunni järel vastavalt ööpäevasele annusele 2...4 g.

Tuvastamata mikroorganismidest põhjustatud raske infektsioon või infektsioonid, mida ei saa lokaliseerida

2...3 g üksikannusena iga 6...8 tunni järel maksimaalse ööpäevase annuseni 12 g.

Tsefotaksiimi kombinatsioon teiste antibiootikumidega on näidustatud raskete infektsioonide korral.

Imikud ja lapsed (vanuses 1 kuu kuni 12 aastat)

Tavaline annus imikutel ja lastel kehakaaluga < 50 kg on 50...150 mg/kg ööpäevas jagatuna 2...4 annuseks. Väga raskete infektsioonide puhul võivad olla vajalikud ööpäevased annused kuni 200 mg/kg jagatuna mitmeks annuseks. Lastele kehakaaluga > 50 kg tuleb manustada tavalisi täiskasvanute annuseid ööpäevast maksimaalset annust 12 g ületamata.

Vastsündinud ja enneaegsed lapsed

Soovitav annus on 50 mg/kg ööpäevas jagatuna 2...4 annuseks.

Eluohlikes olukordades võib olla vajalik ööpäevast annust suurendada. Raskete infektsioonide puhul on manustatud 150...200 mg/kg ööpäevas. Nendel juhtudel võib juhiseks kasutada alltoodud tabelit, sest arvestada tuleb neerufunktsiooni taset:

Vanus	Tsefotaksiimi ööpäevane annus
0...7 päeva	50 mg/kg iga 12 h järel
8 päeva kuni 1 kuu	50 mg/kg iga 8 h järel

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik eeldusel, et neeru- ja maksafunktsioonid on normaalsed.

Muud soovitused

Gonorröa

Gonorröa puhul üks (intramuskulaarne või intravenoosne) 1 g tsefotaksiimi süst. Enne ravi alustamist tuleb välistada süüfilis.

Kuseteede infektsioonid

Tüsistumata kuseteede infektsioonide korral 1 g iga 12 tunni tagant.

Bakteriaalne meningiit

Soovitavad on täiskasvanutel ööpäevased annused 6...12 g ja lastel ööpäevased annused 150...200 mg/kg jagatuna võrdseteks annusteks iga 6...8 tunni järel. 50 mg/kg tsefotaksiimi võib manustada iga 12 tunni järel 0...7 päeva vanustele imikutele ja iga 8 tunni järel 7...28 päeva vanustele imikutele.

Kõhuõõne infektsioonid

Kõhuõõne infektsioone tuleb tsefotaksiimiga ravida kombinatsioonis teiste sobivate antibiootikumidega, mis on aktiivsed anaeroobsete bakterite vastu.

Ravi kestus

Tsefotaksiimravi kestus sõltub patsiendi kliinilisest seisundist ja varieerub olenevalt haiguse kulust. Tsefotaksiimi manustamist tuleb jätkata sümptomite kadumiseni või tõendite saamiseni bakteritest vabanemise kohta. *Streptococcus pyogenes*'e põhjustatud infektsioonide korral on vajalik vähemalt 10-päevane ravi (parenteraalselt ravilt võib üle minna piisavale suukaudsele ravile enne 10-päevase perioodi lõppu).

Annus neerukahjustuse korral

Täiskasvanud patsientidel kreatiniini kliirensiga ≤ 5 ml/min on algannus sarnane soovitatava tavaannusega, kuid säilitusannus peab olema poole väiksem annustamissagedust muutmata.

Annus dialüüsi või peritoneaaldialüüsi korral

Hemodialüüsi ja peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel on üks 0,5...2 g IV süst piisav enamiku infektsioonide edukaks raviks. Süst tehakse iga dialüüsisessiooni lõpus ja seda korratakse iga 24 tunni järel.

Manustamisviis

Infektsiooniriski vältimiseks tuleb infusioonilahus valmistada aseptilistes tingimustes. Ärge viivitage infusiooniga pärast lahuse valmistamist.

Tsefotaksiimi ja aminoglükosiide ei tohi segada samas süstlas või perfusioonivedelikus.

- Intravenoosne infusioon

Lühiajalise intravenoosse infusiooni jaoks tuleb 1 g või 2 g tsefotaksiimi lahustada 40...50 ml süstevees või muus sobivas vedelikus (nt 10% glükoosilahuses). Valmistatud lahus tuleb manustada 20-minutilise intravenoosse infusioonina.

Pikaajalise intravenoosse infusiooni jaoks tuleb 2 g tsefotaksiimi lahustada 100 ml sobivas vedelikus, nt 0,9% naatriumkloriidi lahuses või isotoonilises glükoosilahuses või muus sobivas infusioonivedelikus. Pärast valmistamist võib lahuse manustada 50...60-minutilise intravenoosse infusioonina.

- Intravenoosne süst

Intravenoosse süsti jaoks tuleb 0,5 g tsefotaksiimi lahustada 2 ml süstevees, 1 g tsefotaksiimi 4 ml süstevees, 2 g tsefotaksiimi 10 ml süstevees ja süst manustada 3...5 minuti vältel. Turustamisjärgselt on eluohlikust arütmias teatatud väga vähestel patsientidel, kellele manustati kiiresti tsentraalse veenikateetri kaudu intravenoosselt tsefotaksiimi.

- Intramuskulaarne süst

0,5 g tsefotaksiimi lahustatakse 2 ml süstevees või 1,0 g tsefotaksiimi lahustatakse 4 ml süstevees. Lahus tuleb manustada sügava lihasesisese süstina. Valu vältimiseks süstimisel võib 0,5 g tsefotaksiimi lahustada 2 ml 1% lidokaiinvesinikkloriidi lahuses või 1,0 g tsefotaksiimi lahustada 4 ml 1% lidokaiinvesinikkloriidi lahuses (ainult täiskasvanutele). Lidokaiiniga lahuseid *ei tohi* manustada intravenoosselt. Kui ööpäevane koguanus on üle 2 g, tuleb valida intravenoosne manustamine. Raske infektsiooni korral ei ole intramuskulaarne süstimine soovitatav. Tuleb arvestada valitud lidokaiini sisaldava preparaadi ravimiteavet.

Järgmises tabelis on toodud lahuse maht ühe viaali suuruse jaoks.

Manustamisviis				
Viaali suurus	Lühiajaline intravenoosne infusioon	Pikaajaline intravenoosne infusioon	Intravenoosne süst	Intramuskulaarne süst
1 g	40...50 ml	-	4 ml	4 ml

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus tsefalosporiinide suhtes.

Esinevad allergilised ristreaktsioonid penitsilliinide ja tsefalosporiinide vahel (vt lõik 4.4).

Pärast tsefotaksiimi lahustamist lidokaiiniga ei tohi Cefotaxime Sandoz't mingil juhul manustada:

- teadaolev ülitundlikkus lidokaiini või muude amiidi tüüpi lokaalanesteetikumide suhtes,
- ilma südamestimulaatorita südameblokaad,
- raske südamepuudulikkus,
- intravenoosne manustamine,
- alla 30 kuu vanused imikud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu teiste antibiootikumide puhul, võib ka tsefotaksiimi kasutamine, eeskätt pikaajaline kasutamine, põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist. Oluline on patsiendi seisundi korduv hindamine. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb kasutusele võtta vastavad meetmed.

Anafülaktilised reaktsioonid

Tsefotaksiimi saavatel patsientidel on kirjeldatud raskete (sh ka fataalsete) ülitundlikkusreaktsioonide teket (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

Tsefotaksiimi kasutamine on rangelt vastunäidustatud patsientidel, kellel on varasemast teada kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioone tsefalosporiinide suhtes.

Kuna penitsilliinide ja tsefalosporiinide vahel esineb ristuv allergia, tuleb tsefalosporiine kasutada penitsilliini suhtes tundlikel patsientidel ettevaatusega.

Rasked bulloossed nahareaktsioonid

Tsefotaksiimi kasutamisel on kirjeldatud raskete bulloossete nahareaktsioonide, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi või epidermise toksilise nekrolüüsi teket (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et naha ja/või limaskestade reaktsioonide ilmnemisel ei tohi ravi jätkata, vaid tuleb kohe võtta ühendust oma arstiga.

Clostridium difficile'ga seotud haigus (nt pseudomembranoosne koliit)

Clostridium difficile'ga seotud haiguse (CDAD) tunnuseks võib olla eriti raske ja/või püsiv kõhulahtisus, mis tekib ravi ajal või ravi järel esimestel nädalatel. Raskusastmelt võib CDAD olla kerge kuni eluohtlik, kõige tõsisem vorm on pseudomembranoosne koliit.

Selle harva, kuid võimalikult eluohtliku haiguse diagnoosi saab kinnitada endoskoopilise ja/või histoloogilise uuringuga.

Nimetatud diagnoosile tuleb mõelda, kui ravi ajal tsefotaksiimiga või pärast seda tekib kõhulahtisus.

Pseudomembranoosse koliidi diagnoosi kahtlusel tuleb ravi tsefotaksiimiga kohe lõpetada ja alustada viivitamatult ravi sobiva spetsiifilise antibiootikumiga.

Clostridium difficile põhjustatud haigust võib soodustada roojapeetus.

Sooletegevust aeglustavate ravimite manustamist tuleb vältida.

Hematoloogilised reaktsioonid

Pikaajalise tsefotaksiimravi puhul võivad tekkida leukopeenia, neutropeenia ja harvemal juhul agranulotsütoos. Üle 7...10 päeva kestvate ravikuuride puhul tuleb jälgida vere valgeliblede arvu ja neutropeenia tekkides ravi lõpetada.

Kirjeldatud on mõningaid eosinofiilia ja trombotsütopeenia juhte, mis ravi lõpetamisel kiiresti pöörduvad.

Teatatud on ka hemolüütilise aneemia juhtudest (vt lõik 4.8).

Neerupuudulikkusega patsiendid

Annust tuleb muuta arvatud kreatiniini kliirensi väärtuse alusel (vt lõik 4.2).

Ettevaatlik tuleb olla tsefotaksiimi manustamisel koos aminoglükosiidide, probenetsiidi või teiste nefrotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel, eakatel ja juba olemasoleva neerupuudulikkusega patsientidel tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Neurotoksilisus

Eelkõige neerupuudulikkusega patsientidel võivad beetalaktaamantibiootikumide (sh tsefotaksiim) suured annused tekitada entsefalopaatiat (nt teadvushäired, ebaharilikud liigutused ja krambid) (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et selliste reaktsioonide ilmnemisel ei tohi ravi jätkata, vaid tuleb kohe võtta ühendust oma arstiga.

Ettevaatusabinõud manustamisel

Turustamisjärgselt on väga vähestel patsientidel, kellele manustati tsefotaksiimi lühiajalise intravenoosse infusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu, teatatud potentsiaalselt eluohtlikust arütmias. Tuleb järgida soovitatavaid süste- ja infusiooniaegasid (vt lõik 4.2).

Vt lõik 4.3 lidokaiini sisaldavate ravimvormide kohta.

Mõju laboriuuringutele

Nagu teiste tsefalosporiinide puhul, on mõnedel tsefotaksiimiga ravitud patsientidel olnud Coombsi test positiivne. Nimetatud nähtus võib häirida vere sobivustesti tegemist.

Uriinist glükoosi määramine mittespetsiifiliste redutseerivate ainetelega võib anda valepositiivseid tulemusi. Glükoosi-oksüdaasi spetsiifilise meetodi kasutamisel ei ole seda täheldatud.

Cefotaxime Sandoz sisaldab naatriumi

Cefotaxime Sandoz sisaldab 50,5 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalselt ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Urikosuurilised ained

Probenetsiid häirib tsefotaksiimi tubulaarset transporti neerudes, millest tulenevalt suurendab see terapeutiliste annuste juures tsefotaksiimi ekspositsiooni umbes kaks korda ja vähendab renaalset kliirensit ligikaudu poole võrra. Tsefotaksiimi laia terapeutilise indeksi tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel tarvis annust kohandada. Annuse kohandamine võib olla vajalik neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aminoglükosiidid ja diureetikumid

Nagu teiste tsefalosporiinide puhul, võib ka tsefotaksiim tugevdada nefrotoksiliste ravimite, nt aminoglükosiidide või tugevatoimeliste diureetikumide (nt furosemiid) nefrotoksilist toimet. Nendel patsientidel tuleb jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Bakteriostaatilised antibiootikumid

Tsefotaksiimi ei tohiks kombineerida bakteriostaatiliste antibiootikumidega (nt tetratsükliinid, erütromütsiin ja klooramfenikool) seoses võimalike antagonistlike toimetega.

Tüüfuse elusvaktsiin

Tsefotaksiimravi ajal manustamisel võib tekkida immuunvastuse nõrgenemine vaktsiini suhtes. Tüüfuse elusvaktsiini tuleks manustada vähemalt 24 tundi pärast tsefotaksiimi viimase annuse manustamist.

Muud koostoimed

Sarnaselt teiste tsefalosporiinidega, võib tsefotaksiimravi ajal Coombsi test anda positiivse tulemuse. See võib mõjutada veregruppide sobitamise testi.

Redutseerivate ainete kasutamisel (Benedicti või Fehlingi lahus või Clinitest tabletid) võib tekkida valepositiivne reaktsioon glükoosile, kuid mitte spetsiifiliste ensüümipõhiste testidega (glükoosi oksüdaasi meetodid).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsefotaksiimi ohutus raseduse ajal ei ole kinnitatud.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Asjakohaseid ja hästikontrollitud uuringuid rasedatel ei ole siiski tehtud.

Tsefotaksiim läbib platsentaarbarääri. Seetõttu ei tohi tsefotaksiimi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu ületab mis tahes võimalikud riskid.

Imetamine

Tsefotaksiim eritub rinnapiima.

Toimet rinnapiima saava imiku füsioloogilisele soolte mikrofloorale, mis võib viia kõhulahtisuse, pärmilaadsete seente kolonisatsiooni ja imiku sensitiseerimise tekkimiseni, ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad tõendid tsefotaksiimi otseste mõju kohta auto juhtimise või masinate käsitlemise võimele. Eelkõige neerupuudulikkusega patsientidel võivad tsefotaksiimi suured annused tekitada entsefalopaatiat (nt teadvuse häire, ebaharilikud liigutused ja krampid) (vt lõik 4.8). Mistahes selliste sümptomite ilmnemisel ei tohi patsiendid autoga sõita ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus on ära toodud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Aeg-ajalt	Teadmata*
Infektsioonid ja infestatsioonid			Superinfektsioon (vt lõik 4.4)
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia Eosinofiilia Trombotsütopeenia	Neutropeenia Agranulotsütoos (vt lõik 4.4) Hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired		Jarisch-Herxheimer'i reaktsioon	Anafülaktilised reaktsioonid Angiödeem Bronhospasm Anafülaktiline šokk
Närvisüsteemi häired		Krampid (vt lõik 4.4)	Peavalu Pearinglus Entsefalopaatiat (nt teadvushäired, ebanormaalsed liigutused) (vt lõik 4.4)

Südame häired			Arütmia pärast kiiret boolusinfusiooni läbi tsentraalveenikateetri
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus	Iiveldus Oksendamine Kõhuvalu Pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4) Kandidiaas
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT, aluseline fosfataas) ja/või bilirubiini rõus	Hepatiit* (mõnikord koos ikterusega)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve Sügelus Urtikaaria	Multiformne erüteem Stevens-Johnsoni sündroom Epidermise toksiline nekrolüüs (vt lõik 4.4)
Neerude ja kuseteede häired		Neerufunktsiooni halvenemine / kreatiniinisalduse suurenemine (eriti koosmanustamisel aminoglükosiididega)	Interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>IM ravimvormid:</i> süstekoha valu	Palavik Põletikulised reaktsioonid süstekohal, sh flebiit/tromboflebiit	

* turuletulekujärgne kogemus

Jarishi-Herxheimeri reaktsioon

Borreliaosi (Lyme'i tõbi) ravi puhul võib ravi esimestel päevadel tekkida Jarisch-Herxheimer'i reaktsioon. Pärast mitmenädalast borreliaosi ravi on kirjeldatud ühe või mitme järgneva sümptomi ilmnemist: nahalööve, sügelus, palavik, leukopeenia, maksaensüümide kontsentratsiooni tõus, hingamisraskused, ebamugavustunde liigestes.

Maksa- ja sapiteede häired

Täheldatud on maksaensüümide (ALAT, ASAT, LDH; gamma-GT ja/või aluseline fosfataas) ja/või bilirubiini taseme tõusu. Harvadel juhtudel võivad nimetatud laboratoorsed kõrvalekalded ületada normivahemiku ülemise piiri kahekordselt ning näidata maksakahjustust (tavaliselt kolestaatiline ja kõige sagedamini asümptomaatiline).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid võivad suures osas olla vastavuses kõrvaltoimete profiiliga.

Suurtes annustes beetalaktaam antibiootikumide (sh tsefotaksiim) manustamisega kaasneb risk pöörduva entsefalopaatia tekkeks.

Üleannustamisel tuleb ravi tsefotaksiimiga katkestada ning alustada toetava raviga, mis hõlmab ravimi väljutamise kiirendamise meetmeid ning kõrvaltoimete (nt krampid) sümptomaatilist ravi.

Spetsiifiline antidoot puudub. Tsefotaksiimi taset seerumis saab vähendada hemo- või periooteaalialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: süsteemsed antibakteriaalsed ained, teised beetalaktaamsed antibakteriaalsed kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid; ATC-kood: J01DD01

Toimemehhanism

Tsefotaksiimi bakteritsiidne aktiivsus tuleneb bakteriseina sünteesi inhibeerimisest (kasvuperioodis), mida põhjustab penitsilliini siduvate valkude (PBP-d), näiteks transpeptidaasi inhibeerimine.

Farmakokineetilised ja farmakodünaamilised seosed

Bakteritsiidse aktiivsuse ulatus sõltub ajaperioodist, mil toimeaine seerumisisaldus ületab patogeeni minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni (MIK).

Resistentsuse tekkemehhanismid

Resistentsust tsefotaksiimi suhtes võivad põhjustada järgmised mehhanismid:

- inaktiveerimine β -laktamaaside poolt. Tsefotaksiimi võivad hüdrolüüsida teatud β -laktamaasid, eriti laia spektriga β -laktamaasid (ESBL-id), mida leidub *Escherichia coli* või *Klebsiella pneumoniae* tüvedes, või kromosomaalselt kodeeritud indutseeritavad või konstitutiivsed AmpC tüüpi β -laktamaasid, mida leitakse *Enterobacter cloacae*'s. Seetõttu ei tohi infektsioone, mida põhjustavad patogeenid, millel esinevad indutseeritavad kromosomaalselt kodeeritud AmpC β -laktamaasid, ravida tsefotaksiimiga isegi tõestatud *in vitro* tundlikkuse korral, mutantide (kellel esineb konstitutiivne derepresseeritud AmpC β -laktamaaside ekspressioon) valiku riski tõttu;
- PBP vähenenud afiinsus tsefotaksiimi suhtes. Pneumokokkide ja teiste streptokokkide omandatud resistentsust põhjustavad juba olemasolevate PBP-de modifikatsioonid mutatsiooniprotsessi tulemusena. Erinevalt metitsilliini(oksatsilliini)resistentsetest stafülokokkidest vastutab resistentsuse eest lisa-PBP loomine, millel on vähenenud afiinsus tsefotaksiimi suhtes;
- tsefotaksiimi ebapiisav tungimine läbi gramnegatiivsete bakterite välise rakumembraani, nii et PBP-de inhibeerimine ei ole piisav;
- transpordimehhanismi (väljavoolupumbad) olemasolu, mis on võimeline tsefotaksiimi aktiivselt rakust välja transportima.

Tsefotaksiimil esineb täielik ristiresistentsus tseftriaksooniga ning osaline ristiresistentsus teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinidega.

Tundlikkuse piirid

Järgmised minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid määrati tundlike ja resistentsete mikroobide jaoks.

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) piirväärtused V3.1 (11.02.2013)

Patogeen	Tundlik	Resistentne
<i>Enterobacteriaceae</i>	1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	--*	--*
<i>Streptococcus</i> (A, B, C, G rühm)	--**	--**
<i>Viridans</i> 'i rühma streptokokid	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
Liigist sõltumatud piirväärtused****	1 mg/l	> 2 mg/l

* Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinide suhtes järeldeb tundlikkusest tsefoksitiini suhtes ega arvesta tseftasidiimi, tsefiksiimi ja tsefibuteeni, millel piirväärtused puuduvad ja mida ei tohi kasutada stafülokokkide põhjustatud infektsioonide puhul.

** A, B, C ja G rühma tundlikkus beetalaktaamide suhtes järeldeb tundlikkusest penitsilliini suhtes.

*** Piirväärtusest suuremate MIK väärtustega isolaate on täheldatud väga harva või üldse mitte. Sellise isolaadi tuvastamist ja antimikroobse tundlikkuse määramist tuleb korrata ja kui need tulemused on kinnitatud, tuleb isolaat saata võrdluslaborisse. Kuni puuduvad tõendid kehtivat MIK piirväärtust ületava kinnitatud isolaadi kliinilise ravivastuse kohta, tuleb seda esitada resistentsena.

**** Piirväärtused kehtivad ööpäevase intravenoosse annuse 1 g × 3 ja suure annuse vähemalt 2 g × 3 kohta.

Tundlikkus

Resistentsus võib teatud liikide lõikes piirkonniti ja ajaliselt erineda. Järgida tuleb kohalikke andmeid resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel.

Ekspertarvamust seoses ravi valikuga tuleb küsida juhtudel, kui resistentsuse kohalik esinemine on selline, mis seab kahtluse alla tsefotaksiimi efektiivsuse. Eriti raskete infektsioonide või ravi ebaõnnestumise korral on vajalik mikrobioloogiline diagnoos, sealhulgas mikroobi ja selle tundlikkuse kinnitamine.

Tavaliselt tundlikud liigid
Grampositiivsed aeroobid
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliinitundlik)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sh penitsilliiniresistentsed tüved)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Gramnegatiivsed aeroobid
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^o
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^o
<i>Neisseria meningitidis</i> ^o
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
Liigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus
Grampositiivsed aeroobid
<i>Staphylococcus aureus</i> [□]
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gramnegatiivsed aeroobid
<i>Citrobacter freundii</i>

<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaeroobid
<i>Bacteroides fragilis</i>
Loomupäraselt resistentsed liigid
Grampositiivsed aeroobid
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliiniresistentne)
Gramnegatiivsed aeroobid
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroobid
<i>Clostridium difficile</i>
Muud
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

° Kirjanduse andmed, viiteraamatud ja ravijuhised toetavad tundlikkust.

+ Vähemalt ühes regioonis on resistentsuse sagedus > 50%.

% Laia spektriga beetalaktamaasi (ESBL) produtseerivad tüved on alati resistentsed.

□□□ Keskkonnas on resistentsuse sagedus < 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsefotaksiim on ette nähtud parenteraalseks kasutamiseks. Keskmise maksimaalne kontsentratsioon 5 minutit pärast intravenooset süsti on umbes 81...102 mg/l pärast 1 g tsefotaksiimi manustamist ja umbes

167...214 mg/l 8 minutit pärast 2 g annuse manustamist. Pärast 1,0 g tsefotaksiimi intramuskulaarset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon 20 mg/l plasmas 30 minutiga.

Jaotumine

Tsefotaksiim tungib erinevatesse keharuumidesse hästi. Tavaliste patogeenide minimaalseid inhibeerivaid kontsentratsioone ületavad terapeutiline ravimisisaldus saavutatakse kiiresti. Kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on väike, kui ajukelme ei ole põletikus, kuid tsefotaksiim läbib tavaliselt hematoentsefaalbarjääri tundlike patogeenide MIK-id ületavas kontsentratsioonis, kui ajukelme on põletikus (3...30 µg/ml). Tsefotaksiimi kontsentratsioonid (0,2...5,4 µg/ml), mis on inhibeerivad enamikule gramnegatiivsetele bakteritele, saavutatakse mädases rõgas, bronhiaalsekreedis ja pleuravedelikus pärast 1 g või 2 g annuseid. Samuti saavutatakse pärast terapeutilisi annuseid enamiku tundlike organismide vastu efektiivsed kontsentratsioonid naiste reproduktiivorganites, keskkõrvapõletiku efusioonis, eesnäärmeekoes, interstitsiaalvedelikus, peritoneaalvedelikus ja sapipõie seinas. Sapis saavutatakse suured tsefotaksiimi ja O-desatsetüültsefotaksiimi kontsentratsioonid. Tsefotaksiim läbib platsentat ja saavutab lootevedelikus ja -kudedes suure kontsentratsiooni (kuni 6 mg/kg). Väike kogus tsefotaksiimi difundeerub rinnapiima.

25...40% tsefotaksiimist seondub valkudega.

Tsefotaksiimi näiv jaotusruumala on 21...37 l pärast 1 g intravenooset infusiooni 30 minuti jooksul.

Biotransformatsioon

Tsefotaksiim metaboliseerub inimestel osaliselt. Umbes 15-25% parenteraalsest annusest metaboliseeritakse O-desatsetüültsefotaksiimiks, millel on samuti antibiootilised omadused.

Eritumine

Peamine tsefotaksiimi ja O-desatsetüültsefotaksiimi eritumistee on renaalne. Ainult vähene kogus tsefotaksiimi (2%) eritatakse sapiga. 6 tunni jooksul kogutud uriinis on 40-60% manustatud tsefotaksiimi annusest muutumatu kujul ja 20% O-desatsetüültsefotaksiimina. Pärast radioaktiivselt märgistatud tsefotaksiimi manustamist leitakse enam kui 80% uriinist; 50...60% sellest fraktsioonist on muutumatu tsefotaksiim ja ülejäänud koosneb metaboliitidest.

Tsefotaksiimi kogukliirens on 240...390 ml/min ja renaalne kliirens 130...150 ml/min.

Tsefotaksiimi ja O-desatsetüültsefotaksiimi seerumi poolväärtusajad on tavaliselt vastavalt umbes 50...80 minutit ja 90 minutit. Eakatel on tsefotaksiimi seerumi poolväärtusaeg 120...150 minutit.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 3...10 ml/min) on tsefotaksiimi seerumi poolväärtusaeg suurenenud kuni 2,5...3,6 tunnini.

Vastsündinutel mõjutab farmakokineetikat gestatsiooni- ja kronoloogiline vanus, poolväärtusaeg on pikenenud enneaegsetel ja väikese sünnikaaluga vastsündinutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tsefotaksiim läbib platsentat. Pärast 1 g tsefotaksiimi intravenooset manustamist mõõdeti sünnitusel nabaväädi seerumis väärtused 14 µg/ml esimese 90 minuti jooksul pärast manustamist ja see langes kuni umbes 2,5 µg/ml-ni teise tunni lõpuks pärast manustamist. Lootevees mõõdeti suurim kontsentratsioon 6,9 µg/ml 3...4 tunni möödudes. See väärtus ületab enamiku gramnegatiivsete bakterite MIK-id.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Tsefotaksiimi ja aminoglükosiide ei tohi kokku segada samas süstlas ega infusioonipudelis.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Valmistatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C, originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Valmistatud lahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud temperatuuril 2...8 °C 6 tunni jooksul. Mikrobioloogilisest aspektist tuleb valmissegatud ravim manustada otsekohe.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süste-/infusioonilahuse pulber 1 g.

Pakendatud värvitust klaasist viaalidesse, mille sisepind on hüdrofüüsi suhtes resistentne (vastavalt ISO 4802 standardile), mis on suletud klorobutüülkummist korgiga ning kaetud alumiiniumist ja polüpropüleenist korgikattega. Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosseks manustamiseks lahustatakse 1 g toimeainet 4 ml süstevees. Süstitakse aeglaselt veeni vähemalt 3...5 minuti jooksul.

Intramuskulaarseks manustamiseks lahustatakse 1 g tsefotaksiimi 3 ml süstevees. Süstitakse aeglaselt sügavale tuharalihasesse.

Üle 1 g intramuskulaarsel manustamisel on soovitatav kasutada kahte injektsioonikohta.

Suuremad tsefotaksiimi annused tuleb manustada intravenoosse infusioonina: lahustada 2 g tsefotaksiimi 40 ml või 100 ml süstevees, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses, 5% glükoosilahuses või teises sobivas infusioonilahuses (välja arvatud naatriumkarbonaadi lahus).

Lühiaegne infusioon (2 g 40 ml-s) manustatakse 20 kuni 30 minuti jooksul.

Pikaaegne infusioon (50...60 minuti jooksul) manustatakse 2 g lahustatuna 100 ml 9mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses või 5% glükoosi lahuses.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

190698

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.02.1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2020