

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cefotaxime MIP 1 g, süste-/infusioonilahuse pulber  
Cefotaxime MIP 2 g, süste-/infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Cefotaxime MIP 1 g süste-/infusioonilahuse pulber:

Üks vial sisaldab naatriumtsefotaksiimi koguses, mis vastab 1 g tsefotaksiimile.  
Iga vial sisaldab 2,1 mmol (ehk 48 mg) naatriumi 1000 mg annuse kohta.

Cefotaxime MIP 2 g süste-/infusioonilahuse pulber:

Üks vial sisaldab naatriumtsefotaksiimi koguses, mis vastab 2 g tsefotaksiimile.  
Iga vial sisaldab 4,2 mmol (ehk 96 mg) naatriumi 2000 mg annuse kohta.

### 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.  
Valge kuni kergelt kollakas pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tsefotaksiimile tundlike (vt lõigud 4.4 ja 5.1) raskete infektsioonide ravi:

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

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

Perioperatiivne profülaktika. Kirurgiliste operatsioonide korral, nt kolorektaalne operatsioon, kui on suurenenud risk anaeroobsete patogeenide infektsiooniks, on soovitatav kasutada kombineeritult anaeroobidesse toimiva ravimiga.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pärast lahuse manustamiskõlblikuks muutmist võib tsefotaksiimi manustada intravenoosse boolussüstena või intravenoosse infusioonina või lihasesisese süstena.

Annuse ja manustamisviisi määramisel tuleb arvestada infektsiooni raskust, mikroorganismi tundlikkust ja patsiendi seisundit. Ravi võib alustada enne mikrobioloogiliste testide tulemuste teadasaamist.

### Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

Täiskasvanud ja noorukid saavad tavaliselt 2 kuni 6 g tsefotaksiimi ööpäevas. Ööpäevane annus tuleb jaotada kaheks üksikannuseks iga 12 tunni järel manustamiseks.

- Tavalised infektsioonid tundlike bakterite puhul (või kahtlusel): 1 g iga 12 tunni järel.
- Infektsioonid mitme tundliku või mõõdukalt tundliku bakteri liigi puhul (või kahtlusel): 1...2 g iga 12 tunni järel.
- Raskete infektsioonide või lokaliseerimata infektsioonide puhul: 2...3 g üksikannusena iga 6 kuni 8 tunni järel (maksimaalne ööpäevane annus: 12 g).

Tsefotaksiimi ja teiste antibiootikumide kombineerimine on näidustatud raskete infektsioonide puhul.

### Ajalised vastsündinud (0...28 päeva), imikud ja lapsed kuni 12 aasta vanuseni

Olenevalt infektsiooni raskusest: 50...100...150 mg/kg ööpäevas, 12...6 tunni järel.

Eluohlikes situatsioonides võib olla vajalik annust suurendada kuni 200 mg/kg ööpäevas, jälgides tähelepanelikult neerufunktsiooni, eriti 0...7 päeva vanustel vastsündinutel väljaarenemata neerufunktsiooni tõttu.

### Enneaegsed imikud

Soovitav annus on 50 mg/kg ööpäevas, jaotatult 2 kuni 4 annuseks (iga 12 kuni 6 tunni järel). Seda maksimaalset annust ei tohi ületada veel täielikult väljaarenemata neerude tõttu.

### Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik normaalse neeru- ja maksafunktsiooni korral.

### **Muud erisoovitused**

#### *Gonorröa*

Gonorröa puhul ühekordne süste 0,5...1 g tsefotaksiimi (intramuskulaarselt või intravenoosselt).

Komplitseeritud infektsioonide puhul tuleb arvestada kehtivaid ametlikke juhendeid. Süüfilise esinemine tuleb enne ravi alustamist välistada.

#### *Bakteriaalne meningiit*

Täiskasvanud: Ööpäevane tsefotaksiimi annus 9...12 g jaotatult võrdsetesse annustesse iga 6...8 tunni järel (3 g 3...4 korda ööpäevas).

Lapsed: 150...200 mg/kg ööpäevas jaotatult võrdsetesse annustesse iga 6...8 tunni järel.

Vastsündinud: 0...7 päeva: 50 mg/kg kohta iga 12 tunni järel, 7...28 päeva: 50 mg/kg iga 8 tunni järel.

#### *Perioperatiivne profülaktika*

1...2 g ühekordse annusena võimalikult vahetult enne operatsiooni. Juhul kui operatsiooni aeg ületab 90 minutit, tuleb manustada täiendav profülaktilise antibiootikumi annus.

#### *Intraabdominaalsed infektsioonid*

Intraabdominaalseid infektsioone tuleb ravida kombineerides tsefotaksiimi teiste anaeroobsete bakterite suhtes tundlike antibiootikumidega.

### Annustamine neerukahjustuse korral

Täiskasvanud patsientidel kreatiniini kliirensiga  $\leq 5$  ml/min on algannus võrdne tavalise soovitatava annusega, kuid säilitusannust tuleb vähendada poole võrra, ilma annustamise sagedust muutmata.

Vajaliku annuse määramiseks võib teha vereanalüüsid.

### Annustamine dialüüsi või peritoneaaldialüüsi korral

Hemodialüüsi ja peritoneaaldialüüsi patsientidel piisab enamiku infektsioonide tõhusaks raviks 0,5...2 g intravenoossest süstest, mis tehakse iga dialüüsiprotseduuri lõpus ja korratakse iga 24 tunni järel.

### **Ravi kestus**

Tsefotaksiimi ravi kestus sõltub patsiendi kliinilisest seisundist ja varieerub vastavalt bakterioloogilisele seisukorrale. Tsefotaksiimi manustamist peab jätkama, kuni sümptomid on taandunud või on saadud tõendid bakterite eradikatsioonist. Ravi kestus vähemalt üle 10 päeva on

vajalik infektsioonide puhul, mille põhjustajaks on *Streptococcus pyogenes* (enne 10-päevase perioodi lõppu võib parenteraalse ravi muuta vastavaks suukaudseks raviks).

## **Manustamisviis**

### Intravenoosne infusioon

Saastumise riski vältimiseks tuleb infusioonilahus muuta manustamiskõlblikuks aseptilistes tingimustes. Ärge lükake infusiooni läbiviimist edasi pärast lahuse manustamiskõlblikuks muutmist.

Lühiajaline intravenoosne infusioon: pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahus manustada 20 minuti jooksul.

Pikaajaline intravenoosne infusioon: pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahus manustada 50...60 minuti jooksul.

### Intravenoosne süste

Perioodiliste intravenoossete süstete puhul tuleb lahus süstida 3 kuni 5 minuti jooksul.

Turuletulekujärgse järelevalve käigus on teatatud potentsiaalselt eluohtlikust südame rütmihäirest väga vähestel patsientidel, kellele intravenoosset tsefotaksiimi manustati kiiresti tsentraalse veenikateetri kaudu.

### Intramuskulaarne süste

Intramuskulaarne manustamisviis on piiratud erandlike kliiniliste olukordadega (nt gonorröa). See ei ole näidustatud raskete infektsioonide korral ja sellele peab eelnema riskide-kasu hindamine. Soovitatav on, et ühele küljele ei süstitaks rohkem kui 4 ml. Kui ööpäevane annus ületab 2 g tsefotaksiimi või kui tsefotaksiimi süstitakse sagedamini kui kaks korda ööpäevas, on soovitatav intravenoosne manustamisviis. Raskete infektsioonide puhul ei ole intramuskulaarne süste soovitatav. Lahus tuleb manustada sügava intramuskulaarse süstena. Lidokaiini lahuseid ei tohi manustada intravenooselt. Lidokaiinis lahustatud tsefotaksiimi ei tohi manustada lastele vanuses kuni üks aasta. Arvestada tuleb vastava lidokaiini sisaldava ravimi tooteinfoga.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahendamise juhised vt lõik 6.6. Tsefotaksiimi ja aminoglükosiide ei tohi segada samas süstlas või perfusioonivedelikus.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste tsefalosporiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Varasem äge ja/või raskekujuline ülitundlikkusreaktsioon penitsilliini või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Sarnaselt teistele antibiootikumidele võib 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 saanud patsientidel on teatatud tõsistest, kaasa arvatud surmaga lõppevatest ülitundlikkusreaktsioonidest (vt lõigud 4.3 ja 4.8).  
Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravi peatada.  
Kuna penitsilliinide ja tsefalosporiinide vahel esineb ristuv allergia, tuleb tsefalosporiine kasutada penitsilliinile tundlikel patsientidel ettevaatusega (vastunäidustuste kohta vt lõik 4.3).
- Tõsised bulloossed reaktsioonid  
Tsefotaksiimi kasutamisel on teatatud tõsistest bulloosetest nahareaktsioonidest, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Kui tekivad naha ja/või limaskestade reaktsioonid, tuleb patsiente juhendada enne ravi jätkamist oma arstiga kohe ühendust võtma.
- *Clostridium difficile* ga seotud haigus (nt pseudomembranoosne koliit)

Diarröa, eriti kui see on raske ja/või püsiv, mis tekib ravi ajal või ravi alustamise esimestel nädalatel, võib viidata *Clostridium difficile*'ga seotud haigusele (*Clostridium difficile associated disease*, CDAD). CDAD raskus võib varieeruda kergest kuni eluohtlikuni, mille kõige raskemaks vormiks on pseudomembranoosne koliit.

Selle harvaesineva, kuid potentsiaalselt surmaga lõppeva seisundi diagnoosi on võimalik kinnitada endoskoopia ja/või histoloogilise analüüsi abil.

Oluline on arvestada selle diagnoosiga, kui patsiendil esineb kõhulahtisus tsefotaksiimi manustamise ajal või pärast selle manustamist.

Kui on pseudomembranoosse koliidi diagnoosi kahtlus, tuleb tsefotaksiimi ravi kohe lõpetada ja viivitamatult alustada vastava antibiootikumraviga.

*Clostridium difficile*'ga seotud haiguse teket võib soodustada aeglustunud soolemotoorika.

Solelemotoorikat pärssivaid ravimeid ei tohi manustada.

- Hematoloogilised reaktsioonid

Tsefotaksiimi ravi ajal, eriti pikemal manustamisel, võib tekkida leukopeenia, neutropeenia ning harvem agranulotsütoos. Ravikuuride puhul, mis kestavad kauem kui 7...10 päeva, tuleb jälgida valgete vereliblede arvu ning neutropeenia korral ravi peatada.

Teatatud on mõningatest eosinofiilia ja trombotsütopeenia juhtudest, mis ravi peatamisel kiiresti pöörduvad. Samuti on teatatud hemolüütilise aneemia juhtudest (vt lõik 4.8.).

- Neerupuudulikkusega patsiendid

Annust tuleb kohandada vastavalt välja arvatud kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2.).

Tuleb olla ettevaatlik, kui tsefotaksiimi manustatakse koos aminoglükosiidide, probenetsiid või muude nefrotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.5). Neerufunktsiooni tuleb jälgida nendel patsientidel, eakatel ja varasema neerukahjustusega patsientidel.

- Neurotoksilisus

Suured annused beetalaktaamantibiootikume, kaasa arvatud tsefotaksiim, võivad eeskätt neerupuudulikkusega patsientidel põhjustada entsefalopaatiat (nt teadvuse häired, ebatavalised liigutused ja krambid) (vt lõik 4.8).

Kui sellised reaktsioonid tekivad, tuleb patsiente juhendada enne ravi jätkamist oma arstiga kohe ühendust võtma.

- Tsefotaksiimi kasutamist endokardiidi raviks peab piirama patsientidel, kellel esineb teadaolev allergia penitsilliinile (mitte 1. tüüpi). Tsefotaksiimi tuleb kasutada koos teiste sobivate antibiootikumidega, arvestades nende piiratud antibakteriaalse spektriga.

- Ettevaatusabinõud manustamiseks

Turuletulekujärgse järelevalve käigus on teatatud potentsiaalselt eluohtlikust südame rütmihäirest väga vähestel patsientidel, kellele intravenooset tsefotaksiimi manustati kiiresti tsentraalse veenikateetri kaudu. Tuleb järgida süsteks või infusiooniks soovitatavat aega (vt lõik 4.2).

- Mõju laboriuuringutele

Sarnaselt teistele tsefalosporiinidele on mõnedel tsefotaksiimiga ravitud patsientidel esinenud positiivne Coombsi test. See nähtus võib häirida vere sobivusreaktsiooni.

Uriinis glükoosi määramine mitte-spetsiifiliste ainetega võib anda valepositiivseid tulemusi. Seda nähtust ei esine, kui kasutatakse glükoosi-oksüdaasi spetsiifilist meetodit.

See ravim sisaldab vastavalt 2,1 mmol (või 48 mg) naatriumi 1000 mg annuse kohta ja 4,2 mmol (või 96 mg) naatriumi 2000 mg annuse kohta, mis on võrdne 2,4%-ga ja 4,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

- *Urikosuurilised ained*: Probenetsiid häirib tsefotaksiimi tubulaarset transporti neerudes, millest tulenevalt terapeutiliste annuste korral suureneb tsefotaksiimi ekspositsioon umbes kaks korda ja renaalne kliirens väheneb ligikaudu poole võrra. Tsefotaksiimi laia terapeutilise indeksi tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse kohandamine vajalik. Annuse kohandamine võib olla vajalik neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

- *Aminoglükosiidid, diureetikumid:* Sarnaselt teiste tsefalosporiinidega võib tsefotaksiim potentseerida nefrotoksiliste ravimite nefrotoksilist toimet, näiteks aminoglükosiidid või tugevad diureetikumid (nt furosemiid). Neerufunktsiooni peab jälgima (vt lõik 4.4).
- *Bakteriostaatilised antibiootikumid:* Cefotaxime MIP *ei tohi* kombineerida bakteriostaatiliste antibiootikumidega (nt tetratsükliinid, erütromütsiin ja klooramfenikool) võimaliku antagonistliku toime tõttu.
- *Muud koostoimed:* Sarnaselt teistele tsefalosporiinidele, on mõnedel tsefotaksiimiga ravitud patsientidel esinenud positiivne Coombsi test. See nähtus võib häirida vere sobivusreaktsiooni. Redutseerivate ainetega (nt Fehlingi lahus) võib tekkida glükoosile valepositiivne reaktsioon, kuid seda ei teki spetsiifiliste ensüümidel põhinevate testide kasutamisel (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 platsentaarbarjääri. Seetõttu ei tohi tsefotaksiimi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui eeldatud kasu ületab võimalikud riskid.

##### Imetamine

Tsefotaksiim eritub rinnapiima.

Ei saa välistada mõju imetatava lapse füsioloogilisele soole mikrofloorale, mis põhjustab diarröa tekke, pärmseente sarnaste seente kolonisatsiooni ning lapse sensibiliseerumise.

Seetõttu tuleb otsustada rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine, arvestades imetamise kasu lapsele ning ravi kasu naisele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole andmeid, et tsefotaksiim kahjustaks otseselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Suured annused tsefotaksiimi võivad eeskätt neerupuudulikkusega patsientidel põhjustada entsefalopaatiat (nt teadvuse häired, ebatavalised liigutused ja krambid) (vt lõik 4.8). Selliste sümptomite esinemisel tuleb patsientidel soovitada autot mitte juhtida või masinaid mitte käsitseda.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Sagedus	Väga sage (≥1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni < 1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
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-Herxheimeri reaktsioon	Anafülaktilised reaktsioonid, angioödem, bronhospasm, anafülaktiline šokk
Närvisüsteemi häired		Krambid (vt lõik 4.4)	Peavalu, pearinglus, entsefalopaatia (nt teadvuse häired, ebatavalised liigutused) (vt lõik 4.4)
Südame häired			Tsentraalse veenikateetri kaudu kiiresti manustatud boolusinfusiooni järgne arütmia
Seedetrakti häired		Diarröa	Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4)

Sagedus	Väga sage (≥1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni < 1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT ja/või aluseline fosfataas) ja/või bilirubiinisisalduse tõus	Hepatiit* (mõnikord koos nahakollasusega)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, pruuritus, urtikaaria	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.4)
Neerude ja kuseteede häired		Neerufunktsiooni langus / kreatiniinisisalduse tõus (eriti siis, kui on välja kirjutatud koos aminoglükosiididega)	Interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Intramuskulaarsetel süstetel: süstekoha valu	Palavik, põletikulised reaktsioonid süstekohal, kaasa arvatud flebiit / tromboflebiit	Intramuskulaarsetel süstetel (kui lahus sisaldab lidokaiini): süsteemne reaktsioon lidokaiinile

\* turuletulekujärgsed andmed

#### Jarisch-Herxheimeri reaktsioon

Borrelioosi ravi puhul võib ravi esimestel päevadel tekkida Jarisch-Herxheimeri reaktsioon. Mõnenädalase borrelioosi ravi järel on teatatud ühe või enama järgmise sümptomi esinemisest: nahalööve, sügelus, palavik, leukopeenia, maksaensüümide aktiivsuse tõus, hingamisraskused, liigestevaevused.

#### Maksa ja sapiteede häired

Täheldatud on maksaensüümide aktiivsuse (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT ja/või aluseline fosfataas) ja/või bilirubiinisisalduse tõusu. Need laboriväärtuste kõrvalekalded võivad harva ületada normivahemiku ülempiiri kahekordselt ja viidata maksakahjustusele, mis on 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid vastavad üldjoontes kõrvaltoimete profiilile.

Suurtes annustes beetalaktaamantibiootikumide, sealhulgas tsefotaksiimi manustamisel on pöörduva entsefalopaatia tekkerisk.

Üleannustamise korral tuleb tsefotaksiimi manustamine katkestada ja alustada toetava raviga, mis hõlmab meetmeid eliminatsiooni kiirendamiseks ja kõrvaltoimete sümptomaatilist ravi (nt krampid). Spetsiifiline antidoot puudub. Tsefotaksiimi taset seerumis võib vähendada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid, ATC-kood: J01DD01

#### Toimemehhanism

Tsefotaksiimi bakteritsiidne toime tuleneb bakteriraku seina sünteesi pärssimisest (kasvuperioodil), mille põhjustab penitsilliini siduvate proteiinide (nt transpeptidaasid) inhibeerimine.

### Resistentsuse tekkemehhanism

Tsefotaksiimi resistentsus võib tekkida järgnevate mehhanismide tõttu:

- Beetalaktamaaside inaktiveerumine. Tsefotaksiimi võivad teatud beetalaktamaasid hüdrolüüsida, eriti laiendatud spektriga beetalaktamaasid (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL-id), mida leidub *Escherichia coli* või *Klebsiella pneumoniae* teatud tüvede seas või kromosomaalselt indutseeritud või AmpC tüüpi konstitutiivsed beetalaktamaasid, mida on tuvastatud *Enterobacter cloacae* seas. Seetõttu ei tohi indutseeritud, kromosomaalselt kodeeritud AmpC beetalaktamaaside poolt põhjustatud infektsioone ravida tsefotaksiimiga isegi *in vitro* tõestatud tundlikkuse korral konstitutiivsete, depresseerunud AmpC beetalaktamaaside ekspressiooniga mutantide riski tõttu.
- Penitsilliini siduvate proteiinide vähenenud afiinsuse tõttu tsefotaksiimile. Pneumokokkide ja teiste streptokokkide omandatud resistentsus on tingitud juba olemasolevate penitsilliini siduvate proteiinide modifitseerumisest mutatsiooni tulemusel. Vastupidiselt sellele vastutab metitsilliin-(oksatsilliin-)resistentse stafülokoki puhul resistentsuse eest täiendava tsefotaksiimile vähenenud afiinsusega penitsilliini siduva proteiini teke.
- Tsefotaksiimi ebapiisav tungimine läbi gram-negatiivsete bakterite välismembraani, seega on penitsilliini siduvate proteiinide pärssimine ebapiisav.
- Transportmehhanismide (väljapumpamine) olemasolu, mis suudab aktiivselt transportida tsefotaksiimi rakust välja. Tsefotaksiimi täielik ristresistentsus tekib tsefriaksooniga ja osaliselt teiste penitsilliinide ning tsefalosporiinidega.

### Murdepunktid

Tundlikele ja resistentsetele bakteritele on määratud järgnevad minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIK):

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) murdepunktid (01.01.2019)

Patogeen	Tundlik	Resistentne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>KE</sup>	märkus <sup>1</sup>	märkus <sup>1</sup>
<i>Streptococcus</i> (rühm A, B, C, G)	märkus <sup>2</sup>	märkus <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Viridans-grupi streptokokid	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3</sup>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
PK/PD (liigiga mitteseotud) murdepunktid	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

KE = kõrge ekspositsioon / suur annus ainult *S. aureus*'e puhul (suur annus vähemalt 3 x 2 g intravenoosete)

1 Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinide suhtes järeldatakse tsefoksitiintundlikkuse alusel, välja arvatud tsefiksiim, tseftasidiim, tseftasidiim-avibaktaam, tseftibuteen ja tseftolosaan-tasobaktaam, millel ei ole murdepunkte ja mida ei tohiks kasutada stafülokokkinfektsioonide raviks.

2 A-, B-, C- ja G-grupi streptokokkide tundlikkus tsefalosporiinidele tuletatakse tundlikkusest bensüülpenitsilliinile.

3 Mittetundlikud isolaadid on haruldased või pole veel teada. Igast sellisest isolaadist tulenev identifitseerimis- ja antimikroobse tundlikkuse test tuleb kinnitada ja isolaat saadetakse tugilaborisse.

### Tundlikkus

Omandatud resistentsuse levimus võib teatud mikroorganismide liikide puhul piirkonniti ning ajaliselt varieeruda ja kohalik teave resistentsuse kohta on vajalik, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Kui tsefotaksiimi efektiivsus on küsitav kohaliku resistentsuse levimuse tõttu, tuleb ravivaliku osas küsida

ekspertarvamust. Eriti raskete infektsioonide või ravi ebaõnnestumise korral, tuleb taotleda bakterite mikrobioloogilist diagnoosi koos patogeeni ning selle tundlikkuse kindlaksmääramisega.

<b>Tavaliselt tundlikud liigid</b>
<p><b>Gram-positiivsed aeroobid</b>  <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliintundlik)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i> (sealhulgas penitsilliini suhtes resistentsed tüved)  <i>Streptococcus pyogenes</i></p>
<p><b>Gram-negatiivsed aeroobid</b>  <i>Borrelia burgdorferi</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Proteus mirabilis</i><sup>%</sup></p>
<b>Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleem</b>
<p><b>Gram-positiivsed aeroobid</b>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Staphylococcus epidermidis</i><sup>+</sup>  <i>Staphylococcus haemolyticus</i><sup>+</sup>  <i>Staphylococcus hominis</i><sup>+</sup></p>
<p><b>Gram-negatiivsed aeroobid</b>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i><sup>%</sup>  <i>Klebsiella oxytoca</i><sup>%</sup>  <i>Klebsiella pneumoniae</i><sup>#%</sup>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <i>Serratia marcescens</i></p>
<p><b>Anaeroobid</b>  <i>Bacteroides fragilis</i></p>
<b>Loomupäraselt resistentsed liigid</b>
<p><b>Gram-positiivsed aeroobid</b>  <i>Enterococcus</i> spp.  <i>Listeria monocytogenes</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliiniresistente)</p>
<p><b>Gram-negatiivsed aeroobid</b>  <i>Acinetobacter baumannii</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><b>Anaeroobid</b>  <i>Clostridium difficile</i></p>
<p><b>Muud</b>  <i>Chlamydia</i> spp.  <i>Chlamydophila</i> spp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Mycoplasma</i> spp.  <i>Treponema pallidum</i></p>

<sup>+</sup> Vähemalt ühes piirkonnas on resistentsuse määr > 50%.

<sup>#</sup> Intensiivravi osakondade resistentsuse määr on 10%.

<sup>%</sup> Laiendatud spektriga beetalaktamaasi (ESBL) tootvad tüved on alati resistentsed.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused



### Imendumine

Cefotaxime MIP on ette nähtud parenteraalseks manustamiseks. Keskmise maksimaalne kontsentratsioon 5 minutit pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 81...102 mg/l pärast 1 g tsefotaksiimi annust ja ligikaudu 167...214 mg/l 8 minutit pärast 2 g annust. Intramuskulaarne süste tekitab 1 g annuse järel 30 minuti jooksul keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni 20 mg/l.

### Jaotumine

Tsefotaksiimi tungimine erinevatesse kambritesse on hea. Ravimi terapeutiline tase, mis ületab tavaliste patogeene puhul minimaalse inhibeeriva taseme, on kiiresti saavutatav. Tserebrospinaalvedeliku kontsentratsioon on madal mittepõletikuliste ajukelmete korral, kuid tsefotaksiim läbib tavaliselt hematoentsefaalse barjääri põletikuliste ajukelmete korral, kui saavutatakse tundlike patogeene MIK-i ületav kontsentratsioon (3...30 mikrogrammi/ml). Tsefotaksiimi kontsentratsioon (0,2...5,4 mikrogrammi/ml), mis on pärssiv enamikule gram-negatiivsetele bakteritele, saavutatakse mädases rögas, bronhisekreedis ja pleuravedelikus pärast 1 või 2 g annuseid. Pärast terapeutilisi annuseid saavutatakse efektiivne kontsentratsioon enamiku tundlike bakterite vastu naiste suguelundites, keskkõrvapõletiku eritises, eesnäärmeekoes, interstitsiaalvedelikus, peritoneaalvedelikus ja sapipõie seinas. Tsefotaksiimi ja O-desatsetüültsefotaksiimi kõrge kontsentratsioon saavutatakse sapis. Tsefotaksiim läbib platsentat ja saavutab kõrge kontsentratsiooni lootevedelikus ning kudedes (kuni 6 mg/kg). Tsefotaksiimi väikesed kogused satuvad rinnapiima. Tsefotaksiimi valkudega seondumine on ligikaudu 25...40%. Tsefotaksiimi jaotusruumala on pärast 1 g intravenooset 30-minutilist infusiooni 21...37 l.

### Biotransformatsioon

Tsefotaksiim metaboliseerub inimestes osaliselt. Ligikaudu 15...25% parenteraalsest annusest metaboliseerub O-desatsetüültsefotaksiimi metaboliidina, millel samuti on antibakteriaalsed omadused.

### Eritumine

Peamine tsefotaksiimi ja O-desatsetüültsefotaksiimi ekskretsiooni tee on renaalne. Ainult väike kogus (2%) tsefotaksiimi eritatakse sapis. 6 tunni jooksul kogutud uriinis on 40...60% manustatud tsefotaksiimi annusest muutumatu kujul ja 20% O-desatsetüültsefotaksiimina. Pärast radioaktiivselt märgistatud tsefotaksiimi manustamist võib leida üle 80% tsefotaksiimist uriinis. 50...60% sellest sisaldab muutumatu kujul tsefotaksiimi ja ülejäänud osa sisaldab metaboliite. Tsefotaksiimi kogukliirens on 240...390 ml/min ja renaalne kliirens on 130...150 ml/min. Tsefotaksiimi ja O-desatsetüültsefotaksiimi seerumi poolväärtusajad on tavaliselt vastavalt 50...80 ja 90 minutit. Eakatel on tsefotaksiimi seerumi poolväärtusaeg 120...150 min. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 3...10 ml/min) võib tsefotaksiimi poolväärtusaeg olla pikenenud 2,5...3,6 tunnini. 10 või 14 päeva vältel 1000 mg intravenoosse või 500 mg intramuskulaarse manustamise järgselt ei esine akumulatsioonid. Vastsündinute farmakokineetikat mõjutavad rasedusaeg ja kronoloogiline vanus; poolväärtusaeg pikeneb sama vanusega enneaegsetel ja väikese sünnikaaluga vastsündinutel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tsefotaksiim läbib platsentat. Pärast 1 g tsefotaksiimi intravenooset manustamist sünnituse ajal oli mõõdetud väärtus nabaväädi seerumis 14 mikrogrammi/ml 90 minutit pärast manustamist, mis langes teise manustamisjärgselt tunni lõpuks väärtuseni ligikaudu 2,5 mikrogrammi/ml. Amnionivedelikus mõõdeti 3...4 tunni möödudes kõige kõrgemaks kontsentratsiooniks 6,9 mikrogrammi/ml. See väärtus ületab MIK-i enamiku gram-negatiivsete bakterite jaoks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## 6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

## 6.2 Sobimatus

Tsefotaksiimi ei tohi segada teiste antibiootikumidega samas süstlas või infusioonilahuses. See kehtib eriti aminoglükosiidide kohta. Kui manustatakse nii tsefotaksiimi kui ka aminoglükosiide, tuleb neid ravimeid manustada eraldi ning erinevatesse kohtadesse. Tsefotaksiimi ei tohi lahustada lahustes, mille pH väärtus on üle 7,5 (nt naatriumvesnikarbonaat).

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

### Kõlblikkusaeg pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja 6 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml värvitud klaasviaalid (tüüp I) koos bromobutüülist korki ja eemaldatava kattega.

Pakendi suurus: pakendis sisaldub 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Sobivus intravenoosete vedelikega

Lahuse valmistamiseks sobivad järgmised lahustid: nt süstevesi, 5% glükoosi lahus, füsioloogiline naatriumkloriidi lahus (0,9%).

Nagu kõiki parenteraalseid ravimeid, tuleb manustamiskõlblikku lahust enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste sisalduse ja värvuse muutuse suhtes. Lahust võib kasutada ainult juhul, kui lahus on selge, värvitu kuni kergelt kollakas ja nähtavate osakesteta.

### Intravenoosne infusioon

1 g tsefotaksiimi lahustatakse 40...50 ml sobivas vedelikus.

2 g tsefotaksiimi lahustatakse 100 ml sobivas vedelikus.

### Intravenoosne süste

Intravenoosseks süsteks tuleb 1 g tsefotaksiimi lahustada 4 ml süstevees, 2 g tsefotaksiimi tuleb lahustada 10 ml süstevees.

### Intramuskulaarne süste

Intramuskulaarseks manustamiseks lahustatakse 1 g tsefotaksiimi 4 ml süstevees. Süstimisest tekkiva valu vältimiseks võib alternatiivselt kasutada 1% lidokaiin hüdrokloriidi lahust (ainult täiskasvanutel). Lidokaiini lahuseid ei tohi manustada intravenoosselt. Arvestada tuleb vastava lidokaiini sisaldava lahuse tooteinfoga.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Järelejäänud lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Saksamaa  
Telefon: 0049 (0) 6842 9609 0  
Faks: 0049 (0) 6842 9609 355

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

1 g: 820813  
2 g: 820913

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.09.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.08.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2020