

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefotaxim hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Cefotaxim hameln 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefotaxim hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat cefotaximnatrium, overeenkomend met 1 g cefotaxim.

Elke 1 g poeder bevat 48 mg natrium (2,09 mmol).

Cefotaxim hameln 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat cefotaximnatrium, overeenkomend met 2 g cefotaxim.

Elke 2 g poeder bevat 96 mg natrium (4,18 mmol).

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Een wit of lichtgeel poeder.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefotaxim is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ernstige infecties als bekend is of het zeer waarschijnlijk wordt geacht dat deze worden veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor cefotaxim (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Bacteriële pneumonie
- Gecomplieerde infecties van de urinewegen, waaronder pyelonefritis
- Ernstige infecties van de huid en weke delen
- Genitale infecties, waaronder gonorroe
- Intra-abdominale infecties (zoals peritonitis)
- Bacteriële meningitis
- Endocarditis
- Borreliose

De behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of waarvan vermoed wordt dat deze geassocieerd is met, een van de bovenstaande infecties.

Perioperatieve profylaxe. Voor chirurgische ingrepen met een verhoogd risico van infecties door anaerobe pathogenen, bijv. colorectale chirurgie, wordt de combinatie met een geschikt geneesmiddel met activiteit tegen anaerobe micro-organismen aanbevolen.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een gepast gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Cefotaxim hameln kan worden toegediend door intraveneuze bolusinjectie of intraveneuze infusie of door intramusculaire injectie na reconstitutie van de oplossing.

De dosering, route en frequentie van toediening moeten worden bepaald op basis van de ernst van de infectie, de gevoeligheid van het oorzakelijke organisme en de toestand van de patiënt. De therapie kan worden gestart voordat de resultaten van gevoeligheidstests bekend zijn.

Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar

Volwassenen en jongeren krijgen gewoonlijk 2 tot 6 g cefotaxim per dag. De dagelijkse dosis moet worden verdeeld in twee enkele doses om de 12 uur.

- Algemene infecties met aanwezigheid (of vermoeden) van gevoelige bacteriën: 1 g om de 12 uur.
- Infecties met aanwezigheid (of vermoeden) van meerdere gevoelige of matig gevoelige bacteriën: 1 – 2 g om de 12 uur.
- Ernstige infecties of infecties die niet gelokaliseerd kunnen worden: 2 – 3 g als enkele dosis om de 6 tot 8 uur (maximale dagelijkse dosis: 12 g).

Een combinatie van cefotaxim en andere antibiotica is geïndiceerd bij ernstige infecties.

Pediatrische patiënten

Kinderen: De gebruikelijke dosering is 100-150 mg/kg/dag, verdeeld over 2 tot 4 doses. Bij zeer ernstige infecties kunnen echter doses tot 200 mg/kg/dag nodig zijn.

Neonaten: De aanbevolen dosering is 50 mg/kg/dag, verdeeld over 2 tot 4 doses. Bij ernstige infecties is 150-200 mg/kg/dag gegeven, verdeeld over meerdere doses.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist op voorwaarde dat de nier- en leverfunctie normaal zijn.

Andere speciale aanbevelingen

Gonorrhoe

Bij gonorrhoe een enkele (intramusculaire of intraveneuze) injectie van 0,5-1 g cefotaxim. Bij gecompliceerde infecties moet rekening worden gehouden met de beschikbare officiële richtlijnen. Syfilis moet worden uitgesloten voordat de behandeling wordt gestart.

Bacteriële meningitis

Volwassenen: Dagelijkse dosis van 6 – 12 g cefotaxim, verdeeld over gelijke doses om de 6 – 8 uur (3 – 4 maal per dag 2 tot 3 g).

Kinderen: 150 – 200 mg/kg/dag, verdeeld over gelijke doses om de 6 – 8 uur.

Pasgeborenen: 0 – 7 dagen: 50 mg/kg om de 12 uur, 7 – 28 dagen: 50 mg/kg om de 8 uur.

Perioperatieve profylaxe

1 – 2 g als enkele dosis zo kort mogelijk voor het begin van de ingreep. Als de operatie langer dan 90 minuten duurt, moet een extra dosis profylactisch antibioticum worden gegeven.

Intra-abdominale infecties

Intra-abdominale infecties moeten worden behandeld met cefotaxim in combinatie met andere antibiotica die werken tegen anaerobe bacteriën.

Dosering bij verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/minuut moeten, na een initiële normale dosis, de onderhoudsdoses worden verlaagd tot de helft van de normale dosis, zonder verandering van het dosisinterval.

Dosering in geval van hemodialyse of peritoneale dialyse

1 tot 2 g per dag, afhankelijk van de ernst van de infectie; op de dag van de hemodialyse moet cefotaxim na de dialysesessie worden toegediend.

Duur van de therapie

De duur van de therapie met cefotaxim hangt af van de klinische toestand van de patiënt en varieert afhankelijk van het bacteriologische verloop. De toediening van cefotaxim moet worden voortgezet totdat de symptomen zijn verdwenen of totdat er bewijs is van bacteriële eradicatie. Een behandeling van minstens 10 dagen is noodzakelijk bij infecties die door *Streptococcus pyogenes* worden veroorzaakt (er kan worden overgeschakeld van parenterale therapie naar een adequate orale therapie vóór het einde van de periode van 10 dagen).

Wijze van toediening

Cefotaxim hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden toegediend door **intramusculaire injectie, intraveneuze injectie of intraveneuze infusie.**

Cefotaxim hameln 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden toegediend door **intraveneuze injectie of infusie.**

Intraveneuze infusie

Om eventuele infectierisico's te voorkomen, moet de oplossing voor infusie onder strikt aseptische omstandigheden worden gereconstitueerd. Wacht niet met het uitvoeren van de infusie na reconstitutie van de oplossing.

Voor een *korte intraveneuze infusie*: Na reconstitutie moet de oplossing gedurende 20 minuten worden toegediend.

Voor een *lange intraveneuze infusie*: Na reconstitutie moet de oplossing gedurende 50 – 60 minuten worden toegediend.

Intraveneuze injectie

Bij intermitterende intraveneuze injecties moet de oplossing gedurende een periode van 3 tot 5 minuten worden geïnjecteerd. Tijdens de post--marketing bewaking is potentieel levensbedreigende aritmie gemeld bij een zeer gering aantal patiënten die een snelle intraveneuze toediening van cefotaxim kregen via een centraal veneuze katheter.

Intramusculaire injectie (alleen aanbevolen voor injectieflacons van 1 g)

De intramusculaire toedieningsmethode is beperkt tot uitzonderlijke klinische situaties (bijv. gonorroe). Deze methode is niet geïndiceerd bij ernstige infecties en de voordelen en risico's dienen te worden afgewogen. Het wordt aanbevolen om niet meer dan 4 ml unilateraal te injecteren. Als de dagelijkse dosis hoger is dan 2 g cefotaxim of als cefotaxim vaker dan tweemaal per dag wordt geïnjecteerd, wordt aanbevolen om voor intraveneuze toediening te kiezen. In het geval van ernstige infecties wordt intramusculaire injectie niet aanbevolen.

De oplossing moet door middel van diepe intramusculaire injectie worden toegediend. Oplossingen met lidocaïne mogen **niet** intraveneus worden toegediend. Met lidocaïne gereconstitueerd cefotaxim mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 30 maanden. De productinformatie van het gekozen lidocaïnehoudende geneesmiddel moet in acht worden genomen.

Voor instructies met betrekking tot reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Cefotaxim en aminoglycosiden mogen niet in dezelfde spuit of dezelfde infusievloeistof worden gemengd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere cefalosporines.
- Een eerdere, onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie op penicilline of een bètalactam-antibioticum.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net zoals bij andere antibiotica kan het gebruik van cefotaxim, vooral indien dit langdurig plaatsvindt, in overgroei van niet-gevoelige organismen resulteren. Herhaalde evaluatie van de toestand van de patiënt is essentieel. Als er tijdens de therapie een superinfectie optreedt, moeten geschikte maatregelen worden genomen (zie rubriek 4.8).

· Anafylactische reacties

Bij patiënten die cefotaxim kregen, zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de behandeling worden gestopt.

Het gebruik van cefotaxim is strikt contra-geïndiceerd bij personen met een voorgeschiedenis van onmiddellijke overgevoeligheid voor cefalosporines.

Aangezien er kruisallergie tussen penicillines en cefalosporines bestaat, dienen de laatstgenoemde met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij personen die gevoelig zijn voor penicilline.

Overgevoeligheidsreacties (anafylaxie) die optreden bij deze twee antibioticafamilies kunnen ernstig of zelfs fataal zijn.

· Ernstige huidreacties

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn post-marketing gemeld in verband met de behandeling met cefotaxim. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van cefotaxim onmiddellijk worden gestopt. Als de patiënt bij gebruik van cefotaxim AGEP, SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld, mag de behandeling met cefotaxim niet worden hervat en moet deze permanent worden gestaakt.

Bij kinderen kan het optreden van huiduitslag ten onrechte worden toegeschreven aan de onderliggende infectie of een ander infectieproces. Als kinderen tijdens therapie met cefotaxim symptomen van huiduitslag en koorts ontwikkelen, moeten artsen rekening houden met een mogelijke reactie op cefotaxim.

· Met *Clostridioides difficile* samenhangende ziekte (bijv. pseudomembraneuze colitis)

Diarree, vooral als deze ernstig en/of aanhoudend is, die optreedt tijdens de behandeling of gedurende de eerste weken na de behandeling, kan een symptoom zijn van met *Clostridioides difficile* samenhangende ziekte (CDAD). CDAD kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend; de meest ernstige vorm is pseudomembraneuze colitis.

De diagnose van deze zeldzame, maar mogelijk fatale aandoening kan worden bevestigd door endoscopie en/of histologie. Het is belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van cefotaxim. Als een diagnose van pseudomembraneuze colitis wordt vermoed, moet de behandeling met cefotaxim onmiddellijk worden gestopt en moet direct met een geschikte specifieke antibioticatherapie worden begonnen. Met *Clostridioides difficile* samenhangende ziekte kunnen worden bevorderd door fecale stase. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

· Bloedziekten

Leukopenie, neutropenie en, in zeldzamere gevallen, beenmergfalen, pancytopenie of agranulocytose kunnen optreden tijdens de behandeling met cefotaxim. Als de behandeling langer dan 7-10 dagen duurt, moet het aantal witte bloedcellen worden bewaakt en moet de behandeling worden gestopt als er sprake is van neutropenie.

Er zijn enkele gevallen van eosinofilie en trombocytopenie gemeld, die snel reversibel waren na stopzetting van behandeling. Er zijn ook gevallen van hemolytische anemie gemeld (zie rubriek 4.8).

· Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosering moet worden aangepast op basis van de berekende creatinineklaring.

Voorzichtigheid is geboden als cefotaxim samen met aminoglycosiden of andere nefrotoxische geneesmiddelen wordt toegediend (zie rubriek 4.5). De nierfunctie moet worden bewaakt bij deze patiënten, bij ouderen en bij personen die al een verminderde nierfunctie hebben.

· Encefalopathie

Bètalactam-antibiotica, waaronder cefotaxim, zorgen bij patiënten voor een risico van encefalopathie (met convulsies, verwarring, verminderd bewustzijn en bewegingsstoornissen als mogelijke verschijnselen), vooral in het geval van overdosering of een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts voordat de behandeling wordt voortgezet als dergelijke reacties optreden.

· Voorzorgen bij toediening

Tijdens de post-marketingbewaking is potentieel levensbedreigende aritmie gemeld bij een zeer gering aantal patiënten die een snelle intraveneuze toediening van cefotaxim kregen via een centraal veneuze katheter. De aanbevolen duur voor injectie of infusie moet worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

· Voorzorgen bij toediening in geval van reconstitutie met lidocaïne

Niet toedienen bij:

- bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor lidocaïne of andere lokale anesthetica van het amidetype
- niet-gepacet hartblok
- ernstig hartfalen

· Effecten op laboratoriumtests

Net zoals voor andere cefalosporines is een positief resultaat van de Coombs-test gevonden bij sommige patiënten die met cefotaxim werden behandeld. Dit fenomeen kan interfereren met het kruisen van bloed. Het testen op glucosurie met niet-specifieke reducerende middelen kan fout-positieve uitkomsten geven. Dit fenomeen wordt niet waargenomen wanneer een glucoseoxidasespecifieke methode wordt gebruikt.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 48 mg natrium per 1 g poeder, overeenkomend met 2,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Cefotaxim hameln wordt beschouwd als natriumrijk. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden bij personen die een zoutarm dieet volgen.

Dit geneesmiddel wordt alleen toegediend na reconstitutie - zie rubriek 6.6.

Bij het berekenen van het totale natriumgehalte van de bereide verdunning van het product moet rekening worden gehouden met het natriumgehalte van het verdunningsmiddel. Raadpleeg de productkenmerken van het gebruikte verdunningsmiddel voor gedetailleerde informatie over het natriumgehalte van de oplossing die wordt gebruikt om het product te verdunnen.#

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide verstoort het transport van cefalosporines in de niertubuli, waardoor bij therapeutische doses de blootstelling aan cefotaxim met ongeveer een factor 2 wordt verhoogd en de nierklaring ongeveer wordt gehalveerd. Vanwege de brede therapeutische index van cefotaxim is dosisaanpassing niet nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Dosisaanpassing kan wel nodig zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

Aminoglycosideantibiotica en diuretica: Net zoals andere cefalosporines kan cefotaxim de nefrotoxische effecten van nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica (bijv. furosemide) versterken. De nierfunctie moet bij deze patiënten worden bewaakt (zie rubriek 4.4).

Bacteriostatische antibiotica: Cefotaxim mag niet met bacteriostatische antibiotica (bijv. tetracyclines, erythromycine en chlooramfenicol) worden gecombineerd omdat een antagonistisch effect mogelijk is.

Interferentie met laboratoriumtests: Net zoals voor andere cefalosporines is een positief resultaat van de Coombs-test waargenomen bij sommige patiënten die met cefotaxim werden behandeld. Dit fenomeen kan interfereren met het kruisen van bloed.

Een fout-positieve reactie op glucose kan optreden met reducerende stoffen (zoals fehling'sreagens), maar niet bij het gebruik van specifieke glucoseoxidasemethoden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van cefotaxim tijdens zwangerschap bij de mens is niet bepaald.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Er zijn echter geen adequate, goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar.

Cefotaxim passeert de placentabarrière. Na intraveneuze toediening van 1 g cefotaxim tijdens de geboorte werden waarden van 14 µg/ml gemeten in het navelstrengserum gedurende de eerste 90 minuten na toediening. Twee uur na toediening was de spiegel gedaald tot ongeveer 2,5 µg/ml. In het vruchtwater werd een hoogste concentratie van 6,9 µg/ml gemeten na 3 – 4 uur. Deze waarde is hoger dan de minimale remmende concentratie voor de meeste gramnegatieve bacteriën. Daarom mag cefotaxim tijdens zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Cefotaxim wordt bij de mens uitgescheiden in de moedermelk.

Effecten op de fysiologische darmflora van een met moedermelk gevoede zuigeling, leidend tot diarree, kolonisatie door gistachtige schimmels en sensibilisatie van de zuigeling, kunnen niet worden uitgesloten. Daarom moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In het geval van bijwerkingen zoals duizeligheid of encefalopathie (met convulsies, verwarring, verminderd bewustzijn en bewegingsstoornissen als mogelijke verschijnselen) mag de patiënt geen machines bedienen of een voertuig besturen. Hoge doses cefotaxim kunnen encefalopathie (bijv. verminderd bewustzijn, abnormale bewegingen en convulsies) veroorzaken, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd om geen voertuig te besturen of machines te bedienen als dergelijke symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Ze er vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Ze er zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*
Infecties en parasitaire aandoeningen						Superinfectie (zie rubriek 4.9)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie Eosinofilie Trombocytopenie			Beenmergfalen Pancytopenie Neutropenie Agranulocytose (zie rubriek 4.4) Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Jarisch-Herxheimer-reactie			Anafylactische reacties Angio-oedeem Bronchospasme Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen			Convulsies (zie rubriek 4.4)			Hoofdpijn Duizeligheid Encefalopathie* (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen						Aritmie na snelle bolusinfusie via een centraal veneuze katheter
Maagdarmsstelselaandoeningen			Diarree			Misselijkheid Braken Buikpijn Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen			Stijging van leverenzymen (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT en/of alkalische fosfatase) en/of bilirubine			Hepatitis** (soms met geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag Pruritus Urticaria			Erythema multiforme Stevens-Johnson-syndroom Toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)

						Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen			Afname van nierfunctie/stijging van creatinine (vooral bij gelijktijdig voorschrijven van aminoglycosiden)			Acuut nierfalen (zie rubriek 4.4) Interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Voor intramusculaire formuleringen: Pijn op de injectieplaats		Koorts Ontstekingsreacties op de injectieplaats, waaronder flebitis/tromboflebitis			Voor intramusculaire formuleringen (waarbij lidocaïne wordt gebruikt voor reconstitutie): Systemische reacties op lidocaïne

* Bètalactam-antibiotica, waaronder cefotaxim, zorgen bij patiënten voor een risico van encefalopathie (met convulsies, verwarring, verminderd bewustzijn en bewegingsstoornissen als mogelijke verschijnselen), vooral in het geval van overdosering of een verminderde nierfunctie.

** post-marketingervaring

Jarisch-Herxheimer-reactie

Bij de behandeling van borreliose kan tijdens de eerste dagen van de behandeling een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden.

Het optreden van een of meer van de volgende symptomen is gemeld na behandeling van borreliose gedurende meerdere weken: huiduitslag, jeuk, koorts, leukopenie, stijging van leverenzymen, ademhalingsmoeilijkheden, gewrichtsongemak.

Lever- en galaandoeningen

Er is melding gemaakt van een stijging van leverenzymen (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT en/of alkalische fosfatase) en/of bilirubine. Deze laboratoriumafwijkingen zijn zelden hoger dan tweemaal de bovengrens van het normale bereik en getuigen van een patroon van leverletsel, gewoonlijk cholestase, en zijn meestal asymptomatisch.

Superinfectie

Net zoals bij andere antibiotica kan het gebruik van cefotaxim, vooral indien dit langdurig plaatsvindt, in overgroei van niet-gevoelige organismen resulteren. Herhaalde evaluatie van de toestand van de patiënt is essentieel. Als er tijdens de therapie een superinfectie optreedt, moeten geschikte maatregelen worden genomen.

Voor intramusculaire formuleringen

Als het oplosmiddel lidocaïne bevat, kunnen systemische reacties op lidocaïne optreden, met name bij onbedoelde intraveneuze injectie of injectie in sterk gevasculariseerd weefsel of bij overdosering.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering kunnen grotendeels overeenkomen met het profiel van bijwerkingen. Er bestaat een risico van encefalopathie bij toediening van bètalactam-antibiotica, waaronder cefotaxim, met name in het geval van overdosering of een verminderde nierfunctie.

In geval van overdosering moet de toediening van cefotaxim worden gestaakt en moet een ondersteunende behandeling worden gestart, met maatregelen om de eliminatie te versnellen en symptomatische behandeling van bijwerkingen (bijv. convulsies).

Er bestaat geen specifiek antidotum. Cefotaxim kan door hemodialyse worden verwijderd. Peritoneale dialyse is niet doeltreffend om cefotaxim te verwijderen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere bètalactamantibiotica, cefalosporines van de derde generatie, ATC-code: J01DD01

Werkinsmechanisme

De bactericide werking van cefotaxim is het gevolg van remming van de synthese van de bacteriële celwand (tijdens de groeiperiode), veroorzaakt door remming van penicillinebindende eiwitten (PBP's) zoals transpeptidasen.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen cefotaxim kan worden veroorzaakt door de volgende mechanismen:

- Inactivering door bètalactamasen. Cefotaxim kan worden gehydrolyseerd door bepaalde bètalactamasen, vooral door extended-spectrum bètalactamasen (ESBL's) die kunnen worden aangetroffen in stammen van *Escherichia coli* of *Klebsiella pneumoniae*, of door chromosomaal gecodeerde induceerbare of constitutieve bètalactamasen van het AmpC-type die kunnen worden gevonden in *Enterobacter cloacae*. Infecties die worden veroorzaakt door pathogenen met induceerbare, chromosomaal gecodeerde AmpC-bètalactamasen mogen daarom niet met cefotaxim worden behandeld, zelfs als is bewezen dat ze *in vitro* gevoelig zijn, vanwege het risico van selectie van mutanten met constitutieve, gedepresseerde expressie van AmpC-bètalactamasen.
- Verminderde affiniteit van PBP's voor cefotaxim. De verworven resistentie van pneumokokken en andere streptokokken wordt veroorzaakt door modificaties van reeds bestaande PBP's als gevolg van een mutatieproces. Daarentegen wordt de resistentie van methicillineresistente (oxacillineresistente) *Staphylococcus* veroorzaakt door de vorming van een extra PBP met verminderde affiniteit voor cefotaxim.
- Inadequate penetratie van cefotaxim door de buitenste celmembraan van gramnegatieve bacteriën, zodat de PBP's onvoldoende worden geremd.
- De aanwezigheid van transportmechanismen (effluxpompen) die in staat zijn om cefotaxim actief uit de cel te transporteren. Volledige kruisresistentie tegen cefotaxim treedt op met ceftriaxon en gedeeltelijk met andere penicillines en cefalosporines.

Breekpunten bij gevoeligheidstests

De breekpunten voor de minimale remmende concentratie (MIC) die door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor cefotaxim zijn vastgesteld, kunnen op de volgende website worden bekeken: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek: Na een intraveneuze bolus van 1000 mg liggen de gemiddelde piekplasmaconcentraties van cefotaxim gewoonlijk tussen 81 en 102 microgram/ml. Doses van 500 mg en 2000 mg zorgen voor plasmaconcentraties van respectievelijk 38 en 200 microgram/ml. Er vindt geen accumulatie plaats na intraveneuze toediening van 1000 mg of intramusculaire toediening van 500 mg gedurende 10 of 14 dagen.

Het schijnbare distributievolume bij steady-state van cefotaxim is 21,6 l/1,73 m² na intraveneuze infusie van 1 g gedurende 30 minuten.

Cefotaximconcentraties (gewoonlijk bepaald met een niet-selectieve test) zijn bestudeerd in een brede verscheidenheid aan menselijke lichaamsweefsels en vloeistoffen. De concentraties in hersenvocht zijn laag wanneer de hersenvliezen niet ontstoken zijn, maar liggen tussen 3 en 30 microgram/ml bij kinderen met meningitis.

Cefotaxim passeert de bloed-hersenbarrière gewoonlijk in spiegels boven de MIC van gebruikelijke gevoelige pathogenen wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn. Concentraties (0,2-5,4 microgram/ml) die de meeste gram-negatieve bacteriën remmen, worden bereikt in purulent sputum, bronchiale secreties en pleurvocht na doses van 1 of 2 g. Concentraties die waarschijnlijk doeltreffend zijn tegen de meeste gevoelige organismen worden na gebruikelijke therapeutische doses eveneens bereikt in vrouwelijke voortplantingsorganen, de effusie bij otitis media, prostaatweefsel, interstitieel vocht, nierweefsel, peritoneaal vocht en de galblaaswand. Hoge concentraties cefotaxim en desacetylcefotaxim worden bereikt in de gal.

Cefotaxim wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd voorafgaand aan excretie. Het belangrijkste metaboliet is het microbiologisch actieve product, desacetylcefotaxim. Het grootste deel van een dosis cefotaxim wordt uitgescheiden in de urine, ongeveer 60% als ongewijzigd geneesmiddel en nog eens 24% als desacetylcefotaxim. Er is een plasmaklaring gemeld van tussen 260 en 390 ml/minuut en een renale klaring van 145 tot 217 ml/minuut.

Na intraveneuze toediening van cefotaxim aan gezonde volwassenen is de eliminatiehalfwaardetijd van de oorspronkelijke verbinding 0,9 tot 1,14 uur en die van de desacetylmetaboliet ongeveer 1,3 uur.

Bij pasgeborenen wordt de farmacokinetiek beïnvloed door de zwangerschapsleeftijd en de chronologische leeftijd; de halfwaardetijd is verlengd bij prematuren en pasgeborenen van dezelfde leeftijd met een laag geboortegewicht.

Bij ernstige nierdisfunctie wordt de eliminatiehalfwaardetijd van cefotaxim zelf minimaal verhoogd tot ongeveer 2,5 uur, terwijl die van desacetylcefotaxim wordt verhoogd tot ongeveer 10 uur. De totale terugwinning van cefotaxim en zijn belangrijkste metaboliet in de urine is lager bij een verminderde nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Cefotaxim passeert de placenta.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aminoglycosiden zijn onverenigbaar met cefalosporines in parenterale mengsels.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 2 jaar.

Houdbaarheid na reconstitutie:

Het gereconstitueerde product is chemisch en fysisch stabiel:

- bij een temperatuur van 2°C tot 8°C gedurende 24 uur;
- bij een temperatuur lager dan 25°C gedurende 2 uur.

Zie rubriek 6.6 voor de bereiding van oplossingen.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Het gereconstitueerde product hoeft niet tegen licht beschermd te worden.

De oplossing na reconstitutie kan kleurloos tot geel zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaar de flacon in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cefotaxim hameln wordt geleverd in kleurloze glazen injectieflacons van type III, afgesloten met een broombutylrubberen stop en aluminium kapje met verzegeling of aluminium kapje met plastic flip-off verzegeling.

Elke injectieflacon bevat respectievelijk 1 of 2 g cefotaxim.

Verpakkingsgrootten: 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nadat het oplosmiddel aan de inhoud van de injectieflacon is toegevoegd, moet de injectieflacon worden geschud totdat het poeder is opgelost; de oplossing moet na 1–2 minuten helder zijn. De oplossing van het gereconstitueerde product moet voorafgaand aan de toediening visueel worden geïnspecteerd op helderheid en deeltjes. Als de oplossing troebel is of deeltjes bevat, is de oplossing niet geschikt voor gebruik. De oplossing na reconstitutie kan kleurloos tot geel zijn.

Voor instructies met betrekking tot de toediening, zie rubriek 4.2.

Bereiding van oplossing voor injectie en infusie

Intraveneuze injectie (3 tot 5 minuten)

De inhoud van een injectieflacon moet worden opgelost in 4 of 10 ml water voor injectie, 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

Intraveneuze infusie (20 tot 60 minuten)

Om oplossingen van cefotaxim voor intraveneuze infusie te bereiden, wordt het poeder opgelost in water voor injectie (op dezelfde manier als voor intraveneuze injecties).

De aldus verkregen oplossing moet verder worden verdund met een van de volgende oplossingen:

9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing,

50 mg/ml (5%) glucoseoplossing,

50 mg/ml (5%) glucoseoplossing met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing 1:1,

50 mg/ml (5%) glucoseoplossing met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing 2:1,

Ringeroplossing, samengestelde natriumlactaatoplossing voor injectie (Ringer-lactaatoplossing).

<u>Antibioticumgehalte per injectieflacon</u>	<u>Volume oplosmiddel</u>	
	<u>Intraveneuze injectie</u>	<u>Intraveneuze infusie</u>
<u>1 g</u>	<u>10 ml</u>	<u>40–100 ml</u>
<u>2 g</u>	<u>10 ml</u>	<u>40–100 ml</u>

Intramusculaire injectie (alleen aanbevolen voor injectieflacons van 1 g)

De inhoud van een injectieflacon van 1 g moet worden opgelost in 4 ml water voor injectie, 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 10 mg/ml (1%) lidocaïneoplossing. Het product mag niet intraveneus worden toegediend met een lidocaïneoplossing.

<u>Antibioticumgehalte per injectieflacon</u>	<u>Volume oplosmiddel</u>
	<u>Intramusculaire injectie</u>
<u>1 g</u>	<u>4 ml</u>
<u>2 g</u>	<u>-</u>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cefotaxim hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie - RVG 133899

Cefotaxim hameln 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie - RVG 133900

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2025

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST