

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefotaxim 1000 mg PCH, poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 1048 mg cefotaximnatrium overeenkomend met 1000 mg cefotaxim.
Elke flacon bevat 50,6 mg natrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

1000 mg: Poeder voor oplossing voor injectie

Wit tot lichtgeel poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van onderstaande ernstige infecties veroorzaakt of zeer waarschijnlijk veroorzaakt door voor cefotaxim gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1):

- Lagere luchtweginfecties
- Nier- en hoge urineweginfecties
- Infecties van de huid en weke delen
- Infecties van de geslachtsorganen, veroorzaakt door gonokokken, met name wanneer penicilline gefaald heeft of niet geschikt is
- Infecties in de buikholte (waaronder peritonitis). (Bij de behandeling van infecties in de buikholte dient cefotaxim in combinatie met een anitibioticum dat actief is tegen anaëroben gebruikt te worden)
- Acute meningitis

Aandacht dient te worden gegeven aan de lokale officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen als cefotaxim wordt gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cefotaximnatrium kan intraveneus via bolusinjectie of via infusie of intramusculair toegediend worden.

Cefotaxim 1000 mg PCH is geschikt voor i.v. en i.m. toediening.

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Intramusculaire toediening dient uitsluitend in uitzonderlijke klinische situaties, na zorgvuldige afweging van de kosten en baten plaats te vinden! Het wordt aanbevolen niet meer dan 4 ml unilateraal te injecteren. Als de dagelijkse dosering groter is dan 2000 mg cefotaxim of als cefotaxim vaker dan twee keer per dag wordt geïnjecteerd, dan wordt de intraveneuze route aanbevolen. Cefotaxim, gereconstitueerd met lidocaïne, dient niet te worden toegediend aan kinderen in hun eerste levensjaar.

Dosering op basis van individuele en dagelijkse toediening

Dosering en wijze van toediening is afhankelijk van de ernst van de infectie, de gevoeligheid van het micro-organisme en de toestand van de patiënt.

Als de dosering en wijze van toediening niet mogelijk zijn met deze sterkte, zijn andere sterktes beschikbaar.

De duur van de behandeling is afhankelijk van het verloop van de ziekte. Doorgaans wordt cefotaxim nog 3 tot 4 dagen na verbetering/vermindering van de symptomen toegediend.

Volwassenen en kinderen (ouder dan 12 jaar) krijgen gewoonlijk 1000 mg cefotaxim om de 12 uur. Bij ernstige infecties kan de dagdosering verhoogd worden tot 12000 mg. Dagelijkse doses tot 6000 mg kunnen verdeeld worden over tenminste twee afzonderlijke toedieningen met een interval van 12 uur. Hogere dagelijkse doses dienen te worden verdeeld over tenminste 3 of 4 afzonderlijke toedieningen met een interval van respectievelijk 8 of 6 uur.

Onderstaande tabel kan als richtlijn voor de doseringen dienen:

| Type infectie | Enkele dosis cefotaxim | Doseringsinterval | Dagelijkse dosis cefotaxim |
|---|------------------------|-------------------|----------------------------------|
| Typische infecties waarbij een gevoelig micro-organisme is aangetoond of wordt verwacht | 1000 mg | 12 uur | 2000 mg |
| Infecties waarbij van verscheidene micro-organismen hoge of matige gevoeligheid aangetoond is of wordt verwacht | 2000 mg | 12 uur | 4000 mg |
| Onduidelijke bacteriële ziekten, die niet gelokaliseerd kunnen worden en waar de toestand van de patiënt kritiek is | 2000-3000 mg | 8 uur 6 uur | 6000 - 9000 mg 8000 -12000 mg |

Zuigeling, peuters (28 dagen tot 23 maanden) en kinderen (2 tot 11 jaar) krijgen 50 mg tot 100 mg cefotaxim toegediend naargelang de ernst van de infectie (tot 150 mg) per kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 2 tot 4 verschillende doses (iedere 6-12 uur). De volgende tabel kan dienen als richtlijn voor de dosering:

| Type van infectie | Dosisinterval | Dagelijkse dosis cefotaxim |
|---|---------------|----------------------------|
| Typische infecties, waarbij men een gevoelige bacterie heeft aangetoond of verwacht | 6 - 12 h | 50 mg/kg |

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

| | | |
|--|----------|-------------|
| Infecties, waarbij men verschillende bacteria met hoge tot milde gevoeligheid heeft aangetoond of verwacht | 6 - 12 h | 100 mg/kg |
| Onduidelijke bacteriële ziekte waarbij men dit niet kan lokaliseren en de patiënt zeer ernstig ziek is | 6 - 8 h | 150 mg/kg * |

* Bij individuele gevallen, voornamelijk in levensbedreigende situaties, kan het noodzakelijk zijn om de dosis te verhogen naar 200 mg cefotaxim per kg lichaamsgewicht zonder de dagelijkse maximale dosis van 12000 mg te overschrijden.

Vroeggeboren zuigelingen en voldragen zuigelingen (0-27 dagen) krijgen gewoonlijk een dosis van 50 mg cefotaxim per kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 2 tot 4 verschillende doses (iedere 6-12 uur). In levensbedreigende situaties kan het nodig zijn om de dagelijkse dosis te verhogen. Bij ernstige infecties kan een dosis van 150 mg/kg per dag worden gegeven. De volgende tabel kan dienen als richtlijn voor de dosering:

| Type van infectie | Leeftijd | Dosisinterval | Dagelijkse dosis cefotaxim |
|---|-------------------|---------------|----------------------------|
| Typische infectie als gevolg van een gevoelige bacterie of als men een hoog tot mild gevoelige bacterie heeft aangetoond of verwacht | 0 - 7 dagen | 6 - 12 h | 50 mg/kg |
| | 8 dagen – 1 maand | | |
| Onduidelijke bacteriële ziekte waarbij men dit niet kan lokaliseren en de patiënt zeer ernstig ziek is | 0 - 7 dagen | 6 - 12 h | 100 mg/kg * |
| | 8 dagen – 1 maand | | 150 mg/kg * |

* Bij individuele gevallen, voornamelijk in levensbedreigende situaties, kan het noodzakelijk zijn om de dosis te verhogen naar 200 mg cefotaxim per kg lichaamsgewicht. Deze dosis moet niet overschreden worden bij een immature nierklaring.

Gonorrhoe

Ongecompliceerde gonorrhoe: en enkelvoudige intramusculaire injectie van 500 mg tot 1000 mg cefotaxim, echter 1000 mg wordt met voorkeur aanbevolen. In geval van mindergevoelige infecties dienen de officiële beschikbare richtlijnen gevolgd te worden. Syfillis dient uitgesloten te worden voor de behandeling gestart wordt.

Speciale doseringsaanbevelingen

Verminderde nierfunctie

Bij volwassen patiënten met een creatinineklaring van 20 ml/minuut of minder dient de onderhoudsdosis gehalveerd te worden ten opzichte van de normale dosering (zie rubriek 4.4). Bij volwassen patiënten met een creatinineklaring van 5 ml/minuut dient bij vermindering van de dosis deze gehalveerd te worden 1000 mg elke 12 uur wordt 500 mg elke 12 uur, 1000 mg elke 8 uur wordt 500 mg elke 8 uur, 2000 mg elke 8 uur wordt 1000 mg elke 8 uur. Zoals bij alle patiënten, kan het nodig zijn de dosering bij te stellen afhankelijk van het verloop van de infectie en de conditie van de patiënt.

Hemodialyse

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, wordt een i.v. injectie van 500 mg - 2000 mg gegeven op het einde van elke dialysesessie. Deze dosering wordt elke 24 uur herhaald.

Ouderen

Er zijn geen doseringsaanpassingen noodzakelijk bij patiënten met een normale nierfunctie.

Wijze van toediening

Zie ook rubriek 6.6.

Intraveneuze toediening

Intraveneuze injectie

Voor intraveneuze injectie wordt 500 mg Cefotaxim 1000 mg PCH poeder voor oplossing voor injectie opgelost in tenminste 4 ml water voor injecties en wordt vervolgens direct in de ader geïnjecteerd over 3 tot 5 minuten of, na het vastklemmen van de infuusslang, in het distale eind van de slang. In post-marketing surveillance is een potentieel levensbedreigende aritmie gerapporteerd bij een zeer gering aantal patiënten die cefotaxim ontvingen via een snelle intraveneuze toediening door een centrale veneuze katheter.

Infusie

Voor kortdurende infusie 2000 mg cefotaxim oplossen in 40 – 50 ml water voor injecties of een verenigbare infuusoplossing (zie rubriek 6.6) en vervolgens als een intraveneus infuus toedienen in ongeveer 20 minuten.

Bij een druppelinfluus wordt 2000 mg cefotaxim opgelost in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0.9%)- of glucoseoplossing 50 mg/ml (5%) en wordt vervolgens als een intraveneus infuus in 50 – 60 minuten toegediend. Een andere verenigbare infuusoplossing kan ook gebruikt worden.

Intramusculaire injectie

Voor intramusculaire injectie wordt 500 mg Cefotaxim 1000 mg PCH poeder voor oplossing voor injectie in 4 ml steriel water opgelost. Vervolgens dient de injectie diep in de gluteusspier plaats te vinden. Pijn bij de intramusculaire injectie kan vermeden worden door Cefotaxim 1000 mg PCH poeder voor oplossing voor injectie in 4 ml 1% lidocaïne-oplossing op te lossen. In dit geval dient de oplossing niet intravasculair toegediend te worden, in verband met mogelijke bijwerkingen. Als cefotaxim intramusculair toegediend wordt na reconstitutie met lidocaïne dient de productinformatie van lidocaïne te worden geraadpleegd.

Combinatietherapie

Een combinatietherapie van cefotaxim met aminoglycosiden is geïndiceerd in de afwezigheid van een antibiogram in gevallen van ernstige, levensbedreigende infecties. De nierfunctie dient te worden bewaakt bij gebruik van de combinatie met aminoglycosiden.

Cefotaxim en aminoglycosiden moeten nooit worden gemengd in dezelfde injectiespuit of infusievloeistof.

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

De duur van de behandeling is afhankelijk van het verloop van de ziekte.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

Overgevoeligheid voor cefalosporines, penicilline of ieder ander type β -lactam geneesmiddel.

Intramusculaire toediening van cefotaxim gereconstitueerd met lidocaïne is gecontra-indiceerd bij kinderen in de eerste levensjaren.

Kruisallergie tussen penicillines en cefalosporinen kan voorkomen (zie rubriek 4.4).

Voordat intramusculaire injectie plaatsvindt moeten contra-indicaties voor lidocaïne worden uitgesloten als lidocaïne als oplosmiddel wordt gebruikt (zie rubriek 4.4). Bekijk de productinformatie van lidocaïne, rubriek 4.3 contra-indicaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met andere antibiotica kan gebruik van cefotaxim, vooral bij langdurige toediening, resulteren in overgroei van niet-gevoelige micro-organismen, zoals *Enterococcus* spp, candida, *Pseudomonas aeruginosa*. Het is essentieel dat de conditie van de patiënt regelmatig wordt gecontroleerd. Indien superinfectie optreedt tijdens de behandeling, moeten passende maatregelen genomen worden en dient specifieke anti/microbiële therapie te worden gestart als dit klinisch noodzakelijk wordt geacht. Bij langdurig gebruik dienen de lever- en nierfunctie gecontroleerd te worden.

Anafylactische reacties

Ernstige, inclusief fatale, overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cefotaxim werden behandeld (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Als er een allergische reactie optreedt, dient de behandeling te worden beëindigd.

Het gebruik van cefotaxim is strikt gecontra-indiceerd bij personen met een geschiedenis van immediate-type overgevoeligheidsreacties op cefalosporinen.

Omdat er kruisallergie bestaat tussen penicillines en cefalosporinen is extreme voorzichtigheid vereist bij patiënten die cefotaxim toegediend krijgen en die ooit een bepaalde overgevoeligheidsreactie hebben vertoond op penicilline of een ander β -lactam. Alvorens cefalosporinen voor te schrijven, dient geïnformeerd te worden naar mogelijke eerdere overgevoeligheidsreacties van de patiënt voor cefotaxim, andere cefalosporinen of voor enig ander penicillie of andere β -lactam.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van cefotaxim aan patiënten met allergische diathese en astma.

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Ernstige blaarvormende reacties

Er zijn ernstige blaarvormende reacties, zoals het syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse, gerapporteerd bij gebruik van cefotaxim (zie rubriek 4.8). Patiënten dient te worden geadviseerd om, voordat zij de behandeling voortzetten, onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als reacties van de huid en/of slijmvliezen optreden.

Clostridium difficile gerelateerde aandoeningen (bijvoorbeeld pseudomembraneuze colitis)

Antibiotica geassocieerde diarree, en pseudomembraneuze colitis is beschreven bij gebruik van cefotaxim. Diarree, met name ernstige en/of aanhoudende, die optreedt tijdens de behandeling of in de eerste weken na de behandeling kan symptomatisch zijn voor Clostridium difficile geassocieerde ziekte (CDAD). CDAD kunnen variëren in ernst van mild tot levensbedreigend, met pseudomembraneuze colitis als meest ernstige vorm. De diagnose van deze zeldzame, maar mogelijk fatale, aandoening kan worden bevestigd door endoscopie en/of histologisch onderzoek.

Deze diagnose dient men in overweging te nemen bij patiënten die tijdens of kort na de behandeling ernstige en/of bloederige diarree ontwikkelen.

De aanwezigheid van Clostridium difficile dient onderzocht te worden en als de diagnose pseudomembraneuze colitis wordt vermoedt, dient de behandeling met cefotaxim direct beëindigd te worden. Een geschikte behandeling dient gestart te worden en specifieke antibiotica dient zonder uitstel te worden gestart indien noodzakelijk.

Fecale stasis kan het ontstaan van Clostridium difficile gerelateerde aandoeningen bevorderen. Geneesmiddelen die de peristaltiek van de darmen remmen moeten worden vermeden.

Hematologische reacties

Bij behandeling met cefotaxim kunnen leukopenie, neutropenie en, zeldzamer, beenmergdepressie, pancytopenie en agranulocytose ontstaan, met name bij langdurige behandeling. Als de behandeling langer duurt dan 7-10 dagen, moet het aantal witte bloedcellen worden gecontroleerd. In geval van neutropenie (<1400 neutrofielen/mm³) dient de behandeling onderbroken te worden.

Er zijn enkele gevallen van eosinofilie en trombocytopenie gemeld, welke snel verdwenen na beëindiging van de behandeling. Er zijn ook gevallen van hemolytische anemie gemeld (zie rubriek 4.8).

Nierinsufficiëntie

De dosering moet worden aangepast op basis van de berekende creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cefotaxim en aminoglycosiden, furosemide, probenecide of andere nefrotoxische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Bij deze patiënten, bij oudere patiënten en bij patiënten met al bestaande nierinsufficiëntie moet de nierfunctie geregeld worden gecontroleerd.

Neurotoxiciteit (encefalopathie)

Vooraf bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen hoge doseringen beta-lactam antibiotica, waaronder

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

cefotaxim, leiden tot encefalopathie (zoals bewustzijnsvermindering, abnormale bewegingen en convulsies, zie rubriek 4.8).

Patiënten dient te worden geadviseerd om, voordat zij de behandeling voortzetten, onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als dergelijke reacties optreden.

Voorzorgsmaatregelen voor toediening

In post-marketing surveillance is een potentieel levensbedreigende aritmie gerapporteerd bij een zeer gering aantal patiënten die cefotaxim ontvingen via een snelle intraveneuze toediening door een centrale veneuze katheter. Daarom dient de aanbevolen injectie- of infusietijd te worden opgevolgd (zie rubriek 4.2).

Indien cefotaxim intramusculair wordt toegediend na reconstitutie met lidocaïne, dient de productinformatie van lidocaïne te worden geraadpleegd.

Zie rubriek 4.3 contra-indicaties voor samenstellingen waar lidocaïne inzit.

Effecten op laboratoriumtesten

Zoals met andere cefalosporinen werd een positieve Coombs-test vastgesteld bij sommige patiënten die werden behandeld met cefotaxim. Dit verschijnsel kan interfereren met de kruisproef voor bloed. Het op glucose testen van urine met niet-specifieke reducerende middelen kan vals-positieve resultaten opleveren. Dit verschijnsel treedt niet op wanneer een glucose-oxidase specifieke methode wordt gebruikt.

Natrium

Cefotaxim 1000 mg poeder voor oplossing bevat 50,6 mg natrium per flacon, overeenkomend met 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uricosurica

Probenecide heeft invloed op de renale tubulaire overdracht van cefotaxim, waardoor bij therapeutische dosis de blootstelling aan cefotaxim ongeveer 2-maal wordt verhoogd en de renale klaring tot ongeveer de helft wordt verminderd. Door de hoge therapeutische index van cefotaxim, is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 4.2).

Aminoglycoside-antibiotica en diuretica

Zoals met andere cefalosporines, kan cefotaxim de nefrotoxische effecten van nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica (bijv. furosemide) versterken. De nierfunctie moet worden gecontroleerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Cefotaxim en andere antibiotica

Zo mogelijk dient cefotaxim niet gecombineerd te worden met substanties die bacteriostatische werking

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

hebben (b.v. tetracycline, erythromycine, chlooramfenicol en sulfonamiden), omdat een antagonistisch effect is waargenomen met betrekking tot het antibacteriële effect *in vitro*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het is niet bekend of cefotaxim veilig is in de zwangerschap bij de mens.

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

Cefotaxim passeert de placenta. Daarom dient cefotaxim niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Cefotaxim wordt uitgescheiden in humane moedermelk.

Effecten op de fysiologische darmflora van de zuigeling die kunnen leiden tot diarree, kolonisatie door gistachtige schimmels of sensitisatie van het kind, kunnen niet worden uitgesloten.

Er moet daarom worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling moet worden beëindigd, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

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

Onderzoek naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet uitgevoerd. Er is geen bewijs dat cefotaxim direct invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Hoge doseringen cefotaxim, in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie, kunnen encefalopathie veroorzaken (bijvoorbeeld bewustzijnsvermindering, abnormale bewegingen en convulsies, zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd niet te rijden of machines te bedienen wanneer dergelijke verschijnselen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

| Orgaansysteem klasse | Zeer vaak (≥ 1/10) | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Zeer zelden (< 1/10.000) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)* |
|---------------------------------------|--------------------|------------------------|--|--------------------------------|--------------------------|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | | | | Superinfectie (zie rubriek 4.4) |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | | | Leukopenie Eosinofilie Trombocytopenie | | | Beenmergdepressie Pancytopenie Neutropenie |

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

| | | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|--|--|--|
| | | | | | | Agranulocytose (zie rubriek 4.4) Hemolytische anemie |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | Jarisch-Herxheimer reactie | | | Anafylactische reacties Angio-oedeem Bronchospasme Malaise Anafylactische shock |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | | Convulsies (zie rubriek 4.4) | | | Hoofdpijn Duizeligheid Encefalopathie (bijv. verminderd bewustzijn, abnormale bewegingen) (zie rubriek 4.4) |
| Hartaandoeningen | | | | | | Aritmie na een snelle bolus infusie via een centraal veneus katheter |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | | | Diarree | | | Misselijkheid Braken Buikpijn Pseudomembra- neuze colitis (zie rubriek 4.4) |
| Lever- en galaandoeningen | | | Toename in 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) Acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | Afname van nierfunctie / toename van creatinine (vooral | | | Acuut nierfalen Interstitiële nefritis |

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | bij gelijktijdig gebruik van aminoglycosiden) | | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pijn op de injectieplaats (bij intramusculaire toediening) | | Koorts Ontstekingsreacties op de toedieningsplaats, zoals flebitis / tromboflebitis | | | |

* post-marketing ervaring

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Jarisch-Herxheimer reactie

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

Het optreden van één of meer van de volgende symptomen zijn gemeld na enkele weken behandeling van borreliose: huiduitslag, jeuk, koorts, leukopenie, verhoogde leverenzymen, moeilijkheden met ademen, gewrichtspijn.

Encefalopathie

Vooraf bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij hoge doseringen kunnen beta-lactam antibiotica, waaronder cefotaxim, leiden tot encefalopathie (zoals bewustzijnsvermindering, abnormale bewegingen, verwarring en convulsies).

Lever- en galaandoeningen

Een toename in leverenzymen (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT en/of alkalisch fosfatase) en/of bilirubine is waargenomen. Deze afwijkende laboratoriumwaarden kunnen in zeldzame gevallen tweemaal de bovengrens van de normale waarden overstijgen en een patroon van leverschade veroorzaken, gewoonlijk cholestatisch en meestal asymptomatisch.

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

De symptomen van overdosering stemmen in grote mate overeen met het bijwerkingenprofiel.

Bij toediening van hoge doseringen beta-lactam antibiotica, waaronder cefotaxim, is er een risico op reversibele encefalopathie.

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

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

Er bestaat geen specifiek antidotum. Hemodialyse kan de concentratie van cefotaxim in het serum verlagen. Peritoneale dialyse is ineffectief.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: derde generatie cefalosporinen
ATC-code: J01DD01

Werkingsmechanisme

Cefotaxim is een breed-spectrum 'derde generatie' cefalosporine voor parenterale toepassing met een bactericide werkingsmechanisme. Cefotaxim remt de enzymen die verantwoordelijk zijn voor de bacteriële celwandsynthese. Dit resulteert in lysis van de bacteriële cel.

Resistentie mechanismen

Bacteriële resistentie voor cefotaxim kan het gevolg zijn van één of meer van onderstaande mechanismen:

- Hydrolyse door beta-lactamase. Cefotaxim kan worden gehydrolyseerd door veel zogenaamde "breedspectrum" beta-lactamases. Het wordt ook gehydrolyseerd door chromosomaal gecodeerde (Amp C) enzymen.
- Resistentie gebaseerd op ondoorlaatbaarheid.
- Mechanisme van de efflux pomp.

Meerdere van deze mechanismen kunnen naast elkaar voorkomen in één enkele bacterie.

Cefotaxim-resistente bacteriën kunnen in verschillende mate kruis-resistentie vertonen met andere beta-lactams. Cefotaxim-resistente Gram-negatieve bacteriën vertonen volledige kruis-resistentie met andere breed-spectrum derde generatie cefalosporinen (ceftazidim, ceftriaxon).

Breekpunten

De door EUCAST aanbevolen MIC breekpunten voor cefotaxim, die de gevoelige van de resistente micro-organismen onderscheidt, worden aangegeven in onderstaande tabel:

EUCAST klinische breekpunten voor cefotaxim:

| Pathogenen | Gevoelig | Resistent |
|---------------------------|------------|-----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 1 mg/L | > 2 mg/L |
| <i>S. pneumoniae</i> | ≤ 0,5 mg/L | > 2 mg/L |

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

| | | |
|--|-------------|-------------|
| <i>Andere Streptococci</i> | ≤ 0,5 mg/L | > 0,5 mg/L |
| <i>H. influenzae</i> | ≤ 0,12 mg/L | > 0,12 mg/L |
| <i>M. catarrhalis</i> | ≤ 1 mg/L | > 2 mg/L |
| <i>N. gonorrhoea</i> | ≤ 0,12 mg/L | > 0,12 mg/L |
| <i>N. meningitides</i> | ≤ 0,12 mg/L | > 0,12 mg/L |
| <i>Niet-soortgebonden</i> | ≤ 1 mg/L | > 2 mg/L |
| De gevoeligheid van <i>Staphylococcus</i> voor cefalosporines kan worden afgeleid van hun gevoeligheid voor methicilline. De gevoeligheid van <i>Streptococcus</i> A,B,C,G kan worden afgeleid van hun gevoeligheid voor benzylpenicilline. | | |

Antibacterieel spectrum

Een algemeen overzicht van het antibacterieel spectrum van cefotaxim is hieronder weergegeven. Er moet rekening mee worden gehouden dat het voorkomen van verworven resistentie geografisch kan variëren in de Europese Unie en met de tijd, zodat lokale informatie over resistentie wenselijk is, met name wanneer zeer ernstige infecties behandeld moeten worden. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is, dat de effectiviteit van de werkzame stof twijfelachtig is, dient indien nodig het advies van een expert te worden ingewonnen.

Gewoonlijk gevoelige soorten

Aërobe Gram-positieve bacteriën

Methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus*
Methicilline-gevoelige coagulase-negatieve stafylococci
Methicilline-gevoelige *Staphylococcus epidermis*
Methicilline-gevoelige *Staphylococcus haemolyticus*
Groep A streptococci (waaronder *Streptococcus pyogenes*)
Groep B streptococci
Streptococcus pneumoniae
Viridans groep streptococci

Aërobe Gram-negatieve bacteriën

Citrobacter spp. (geen *Citrobacter freundii*)
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Klebsiella spp.
Proteus mirabilis
Serratia spp.

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Yersinia enterocolitica

Overige

Borrelia spp.

Soorten voor welke verworven resistentie een probleem kan vormen

Bacteroides fragilis

Enterobacter spp.

Aërobe Gram-positieve bacteriën

Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*

Methicilline-resistent coagulase-negatieve stafylococcen

Aërobe Gram-negatieve bacteriën

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Intrinsiek resistente micro-organismen

Aërobe Gram-positieve bacteriën

Enterococcus spp.

Overige

Chlamydia spp.

Legionella pneumophila

Listeria spp.

Mycoplasma spp.

Treponema pallidum

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cefotaxim wordt parenteraal toegediend.

Absorptie

Na intraveneuze injectie van 1000 mg cefotaxim bedroegen de serumconcentraties na 5 minuten ongeveer 81 – 102 mg/l en na 15 minuten 46 mg/l. Na intraveneuze injectie van 2000 mg cefotaxim

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

werden na 8 minuten serumconcentraties gemeten van 167 – 214 mg/l.

Na intramusculaire toediening werden maximum serumconcentraties (ongeveer 20 mg/l na 1000 mg) binnen 30 minuten bereikt.

Verdeling

Het schijnbare verdelingsvolume is 21-37 l.

Bij ontstoken vliezen dringen cefotaxim en desacetylcefotaxim door in de liquor en bereiken daar therapeutisch effectieve concentraties (bijvoorbeeld bij infecties veroorzaakt door gram-negatieve bacteriën en pneumococcen).

De binding aan serumeiwitten bedraagt ongeveer 25-40%.

Cefotaxim dringt snel door in de weefsels, passeert de placentabarrière en bereikt hoge concentraties in foetale weefsels (tot 6 mg/kg). Het is slechts in een laag percentage teruggevonden in de moedermelk (concentratie in de moedermelk 0,4 mg/l na 2000 mg).

Biotransformatie

Cefotaxim wordt in aanzienlijke mate bij de mens gemetaboliseerd. Ongeveer 15 – 25% van een parenterale dosis wordt uitgescheiden als O-desacetylcefotaxim. De metaboliet bezit antibacteriële activiteit.

Naast desacetylcefotaxim worden twee andere inactieve lactonen gevormd. Uit desacetylcefotaxim wordt een lacton geproduceerd als efemer intermediair product, dat nog steeds niet kan worden aangetoond in urine of in plasma, omdat het snel wordt omgezet in stereo-isomeren van het geopende ring (β -lactamring) lacton. Deze worden eveneens in de urine uitgescheiden.

Eliminatie

De uitscheiding van cefotaxim en desacetylcefotaxim vindt voornamelijk plaats via de renale weg. Een klein percentage (ongeveer 2%) wordt uitgescheiden met de gal. In over 6 uur verzamelde urine werd 40-60% van een dosis in onveranderde vorm teruggevonden en ongeveer 20% als desacetylcefotaxim. Na intraveneuze toediening van radioactief gemerkt cefotaxim werd iets meer dan 80% teruggevonden in de urine, waarvan 50 – 60% als onveranderd molecuul en de rest als 3 metabolieten.

De totale klaring van cefotaxim bedraagt 240 – 390 ml/min. en de renale klaring 130 – 150 ml/min.

De halfwaardetijd van cefotaxim en de actieve metaboliet in het serum zijn respectievelijk 50 – 80 en 125 minuten. Bij geriatrische patiënten (> 80 jaar) bedroeg de halfwaardetijd 120 – 150 minuten en 5 uur voor de actieve metaboliet.

Bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 3 – 10 ml/min.) kan de halfwaardetijd van cefotaxim

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

verlengd zijn tot 2,5 – 10 uur. Cefotaxim accumuleert onder deze omstandigheden slechts in geringe mate, in tegenstelling tot de actieve en inactieve metabolieten.

Zowel cefotaxim als desacetylcefotaxim worden in hoge mate uit het bloed verwijderd door hemodialyse

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van cefotaxim na enkelvoudige doses is zeer laag. De micronucleus test gaf geen aanwijzingen dat cefotaxim mutagene potentie heeft. Studies bij de muis en rat gaven geen aanwijzingen dat cefotaxim teratogene eigenschappen had. De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed. Bij perinatale en postnatale studies in ratten, was het geboortegewicht van de jongen van de hoge doseringsgroep significant lager en bleven kleiner dan de controle jongen tijdens de zoogperiode van 21 dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Niet van toepassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cefotaxim mag niet gemengd worden met alkalische oplossingen zoals natriumbicarbonaat injectie. Cefotaxim mag eveneens niet gemengd worden met aminoglycosiden. Ze mogen echter wel afzonderlijk worden toegediend aan dezelfde patiënt.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend 2 jaar

Geopende en gereconstitueerde oplossing:

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Ongebruikte oplossing dient weggegooid te worden. Wanneer het niet direct gebruikt wordt, zijn de bewaartijd en –condities van de gereconstitueerde oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor een periode van 6 uur bij 2-8°C, wanneer opgelost is in water voor injectie en 1% lidocaïne HCl oplossing. Wanneer gereconstitueerd wordt met andere geschikte oplossingen (zie rubriek 6.6) dient het product direct te worden toegepast.

De oplossing kan lichtgeel verkleuren, dit heeft geen invloed op de effectiviteit en veiligheid van het antibioticum.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Bewaren beneden 25°C

Bewaar de flacon in de omverpakking, ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante type II glazen flacon met broombutylrubber stop en aluminiumzegel met flip-off dop.

De flacons zijn verpakt per 1, 5 of 10 flacons in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De volgende infuusvloeistoffen zijn verenigbaar met Cefotaxim PCH:

- water voor injecties
- natrium chloride 9 mg/ml (0.9% m/v), oplossing voor infusie
- glucose 50 mg/ml (5% m/v), oplossing voor infusie
- lidocaïne HCl 10 mg/ml (1% m/v), oplossing voor injectie (zie ook rubriek 4.4)

De verenigbaarheid met een andere infuusvloeistof dient vóór gebruik nagegaan te worden.

Reconstitueer het poeder met de oplossing door tenminste 30 seconden goed te schudden, zodat alles oplost. Zie ook rubriek 4.2 voor nadere instructies. Alleen heldere oplossingen, vrij van deeltjes, dienen te worden gebruikt.

Voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 27751, poeder voor oplossing voor injectie

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE

CEFOTAXIM 1000 MG PCH
poeder voor oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 26 november 2003

Hernieuwing van de vergunning: 12 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 3, 4.2 en 4.4: 12 september 2022

0922.18v.LD