

2007-07-13

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TARCEFOKSYM, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

TARCEFOKSYM, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 1 g lub 2 g cefotaksymu (*Cefotaximum*) w postaci soli sodowej.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tarcefoksym 1 g – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Tarcefoksym 2 g – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefotaksym jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń, wywołanych przez wrażliwe na ten antybiotyk bakterie.

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: zwłaszcza ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie płuc, ropień płuc.
- Zakażenia dróg moczowych: np. ostre i przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza, bezobjawowy bakteriomocz.
- Niepowikłana rzeżączka w przypadku uczulenia na penicyliny lub oporności (szczepy *Neisseria gonorrhoeae* wytwarzające penicylinazę).
- Zakażenia w położnictwie i ginekologii.
- Zakażenia narządów jamy brzusznej: np. zakażenie otrzewnej.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich: np. zapalenie tkanki łącznej, zakażenie ran.
- Zakażenia kości i szpiku: np. zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów.
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- Zapobiegawczo przed zabiegami operacyjnymi, szczególnie w obrębie jamy brzusznej, przewodu pokarmowego, dróg moczowo-płciowych, podczas cesarskiego cięcia, jeśli istnieje ryzyko zakażenia bakteryjnego.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia cefotaksymem należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie.

Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.
Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli

- zakażenia niepowikłane: 1 g co 12 godzin;
- zakażenia średnio-ciężkie: 2 g co 12 godzin;
- zakażenia ciężkie (np. posocznica): 2 g co 6 do 8 godzin;
- zakażenia zagrażające życiu: dawki mogą być zwiększone do 2 g co 4 godziny (maksymalnie 12 g na dobę);
- rzeżączka niepowikłana: 1 g jednorazowo;
- zapobiegawczo przed zabiegiem operacyjnym: 1 g iv. lub im. 90 do 30 minut przed zabiegiem;
- cięcie cesarskie: pierwszą dawkę 1 g należy podać jak najszybciej po zaciśnięciu pępowiny, a następnie tę samą dawkę należy podać iv. lub im. po 6 i 12 godzinach.

Dzieci

Zwykle stosowane dawki:

Noworodki: 50 mg/kg mc. na dobę im. lub iv. w 2 do 4 dawkach podzielonych.

W ciężkich zakażeniach można podawać 150 do 200 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych.

Niemowlęta i dzieci: 100 do 150 mg/kg mc. na dobę im. lub iv. w 2 do 4 dawkach podzielonych. W ciężkich zakażeniach dobową dawkę leku można zwiększyć do 200 mg/kg mc.

Dzieci powyżej 12 lat (o masie ciała powyżej 50 kg): dawkowanie jak u dorosłych.

Dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek

Ze względu na spowolnienie procesu eliminacji leku i ryzyko zwiększenia stężenia w surowicy, u chorych z niewydolnością nerek dawkowanie cefotaksymu powinno być dostosowane do klirensu kreatyniny. Nie stwierdzono konieczności modyfikacji wysokości dawki leku, jeśli klirens kreatyniny jest większy niż

20 ml/min/1,73 m². Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy, dawki należy zmniejszyć o połowę. Nie jest konieczne wydłużanie odstępów między poszczególnymi dawkami.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Po ustąpieniu objawów klinicznych lek należy podawać jeszcze przez 2 do 3 dni. W przypadku zakażeń spowodowanych szczepami paciorkowców β -hemolizujących grupy A, leczenie nie powinno trwać krócej niż 10 dni (zapobieganie popaciorkowcowemu kłębuszkowemu zapaleniu nerek i gorączce reumatycznej).

Sposób podawania

Podanie domięśniowe

Dawki przekraczające 1 g zaleca się wstrzykiwać w dwa różne miejsca. W celu zmniejszenia bólu lek należy wstrzykiwać w duże grupy mięśni.

Podanie dożylnie

Zalecane jest w ciężkich zakażeniach (posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) oraz u pacjentów w stanach zagrażających życiu.

Lek dożylnie należy wstrzykiwać powoli w ciągu 3 do 5 minut lub podawać we wlewie przez 20 do 60 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na penicyliny i cefalosporyny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Lek należy ostrożnie podawać pacjentom uczulonym na liczne alergen; u pacjentów tych istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, w tym wstrząsu.
- Lek należy ostrożnie podawać pacjentom ze stwierdzonymi w wywiadzie chorobami przewodu pokarmowego, szczególnie zapaleniem okrężnicy.
- Zbyt szybkie dożylnie podanie leku (krócej niż 60 sekund), zwłaszcza do żył centralnych, może spowodować wystąpienie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.
- Cefalosporyny podawane w dużych dawkach, zwłaszcza pacjentom z niewydolnością nerek, mogą spowodować zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (drgawki).

Objawy te występują rzadko, najczęściej po podaniu cefalosporyny I generacji, jakkolwiek w sporadycznych przypadkach mogą pojawić się po podaniu cefalosporyn II lub III generacji.

- Cefotaksym, podobnie jak i inne antybiotyki z grupy cefalosporyn, stosowany przez długi czas może powodować neutropenię, rzadziej agranulocytozę, eozynofilię, trombocytopenię, niedokrwistość hemolityczną. W terapii trwającej ponad 10 dni wskazane jest kontrolowanie morfologii krwi obwodowej.
- Lek należy ostrożnie dawkować u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli lekarz dysponuje jedynie oznaczeniem stężenia kreatyniny w surowicy, klirens można obliczyć używając wzoru:

$$\text{klirens kreatyniny (ml/min)} = \frac{\text{mc. (kg)} * (140 - \text{wiek w latach})}{72 * \text{stężenie kreatyniny (mg\%)}}$$

U kobiet powyższą wartość należy pomnożyć przez 0,85.

- W dawce 1 g znajduje się 48 mg sodu, zaś w dawce 2 g – 96 mg, co należy brać pod uwagę u pacjentów, u których występują istotne zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i (lub) konieczne jest uwzględnianie ilości podawanych elektrolitów w bilansie dobowym.
- Cefotaksymu rozpuszczonego w roztworze lidokainy nie należy podawać:
 - we wstrzyknięciach dożylnych
 - dzieciom do 30 miesiąca życia
 - pacjentom uczulonym na lidokainę
 - pacjentom z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (nie dotyczy chorych z implantowanym układem stymulującym)
 - pacjentom z ciężką niewydolnością krążenia.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. makrolidy, penicyliny półsyntetyczne, cefalosporyny) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwiają namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania antybiotyku i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych leków działających zapierająco.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Pacjenci uczuleni na penicyliny mogą być uczuleni na cefalosporyny (tak zwana krzyżowa alergia).
- Antybiotyki bakteriostatyczne, np. tetracykliny, erytromycyna, chloramfenikol lub sulfonamidy, mogą hamować bakteriobójcze działanie cefalosporyn, co jest szczególnie istotne podczas leczenia ciężkich zakażeń.
- Jednoczesne podanie cefotaksymu z aminoglikozydami, kolistyną, polimiksynami, wankomycyną, furosemidem lub kwasem etakrynowym podanymi w dużych dawkach, zwiększa ryzyko nefrotoksyczności.
- U pacjentów leczonych cefotaksymem mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki testów redukcyjnych na oznaczanie glukozy w moczu.
- Probenecyd podawany jednocześnie z cefotaksymem zwiększa stężenie cefotaksymu i deacetylocefotaksymu oraz przedłuża czas utrzymywania się ich w surowicy.
- U niektórych pacjentów otrzymujących cefotaksym można obserwować fałszywie dodatni odczyn Coombs'a.

4.6 Ciąża lub laktacja

Bezpieczeństwo stosowania cefotaksymu u kobiet w ciąży i karmiących piersią nie zostało ustalone. Brak dobrze kontrolowanych badań. Cefotaksym przenika przez łożysko i do mleka matki.

Lek może być stosowany u kobiet w ciąży i karmiących piersią jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane po podaniu cefotaksymu występują rzadko i z reguły są lekkie i przemijające. Są to:

- **Zaburzenia serca:** obserwowano nieliczne przypadki arytmii komorowej, przy zbyt szybkiej infuzji dożylniej.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, przemijająca eozynofilia, trombocytopenia, granulocytopenia i agranulocytoza.

- **Zaburzenia układu nerwowego:** cefotaksym stosowany w wysokich dawkach, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, może powodować zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. zaburzenia świadomości, drgawki).
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** bóle w nadbrzuchu, nudności, wymioty, biegunka, bardzo rzadko rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** przemijające podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny, rzadko śródmiąższowe zapalenie nerek.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** zakażenia (np. pochwy) drożdżakami z rodzaju *Candida* występują bardzo rzadko.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** ból, podrażnienie, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia - bardzo rzadko są powodem przerwania podawania cefotaksymu.
- **Reakcje nadwrażliwości:**
Zaburzenia układu immunologicznego: gorączka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, reakcje anafilaktyczne są bardzo rzadko opisywane.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pokrzywka, plamica. Ponadto w pojedynczych przypadkach i najczęściej u pacjentów z astmą, katarzem siennym lub pokrzywką w wywiadzie obserwowano zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.
 W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny oraz aktywności fosfatazy alkalicznej i aminotransferaz.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania leku mogą pojawić się nasilone działania niepożądane. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się ryzyko podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie leku, monitorować podstawowe czynności życiowe i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe. Lek może być usuwany z organizmu poprzez hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego;

antybiotyki β -laktamowe; cefalosporyny.

MINISTERSTWO ZDROWIA
 Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 00-952 Warszawa
 ul. Młodowa 15

kod ATC: J 01 DD 01

Cefotaksym wykazuje działanie bakteriobójcze, polegające na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. W wyniku blokowania aktywności transpeptydazy cefotaksym hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych, dochodzi do lizy komórki bakteryjnej.

Zakres działania przeciwbakteryjnego cefotaksymu *in vitro* obejmuje:

bakterie Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus (szczepy wytwarzające i niewytwarzające β -laktamazy), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes* (grupa A, β -hemolizujące), *Streptococcus agalactiae* (grupa B), *Streptococcus pneumoniae*.

bakterie Gram-ujemne:

Citrobacter spp., *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (również szczepy oporne na ampicylinę), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (również *Klebsiella pneumoniae*), *Neisseria gonorrhoeae* (szczepy wytwarzające i niewytwarzające penicylinazy), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus inconstans*, *Morganella morganii**, *Providencia rettgeri**, *Serratia spp.**, *Acinetobacter spp.**

* wiele szczepów wykazujących oporność wielolekową jest wrażliwych na cefotaksym.

bakterie beztlenowe:

Bacteroides spp., (również niektóre szczepy *B. fragilis*), *Clostridium spp.* (większość szczepów *C. difficile* jest oporna), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* (również *F. nucleatum*).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cefotaksym nie wchłania się po podaniu doustnym. Po podaniu domięśniowym i dożylnym bardzo szybko osiąga stężenie terapeutyczne w surowicy krwi. Po domięśniowym podaniu leku w dawce 500 mg lub 1 g maksymalne stężenie cefotaksymu w surowicy krwi obserwowano po około 30 minutach i wynosiło odpowiednio 11,7 $\mu\text{g/ml}$ i 20,5 $\mu\text{g/ml}$. Po dożylnym podaniu cefotaksymu w dawce 500 mg, 1 g lub 2 g stężenie antybiotyku wzrastało proporcjonalnie do dawki, osiągając maksymalne stężenie odpowiednio 38,9 $\mu\text{g/ml}$; 101,7 $\mu\text{g/ml}$ i 214,4 $\mu\text{g/ml}$. Nie stwierdzono kumulacji leku w organizmie. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania cefotaksymu wynosi 1,2 godziny, a deacetylocefotaksymu - 1,6 godziny. U pacjentów z

niewydolnością nerek, wcześniaków i noworodków z małą masą urodzeniową okres półtrwania cefotaksymu jak i jego metabolitu - deacetylocefotaksymu - wydłuża się. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 3 – 10 ml/min) okres półtrwania cefotaksymu wzrasta do 2,6 godzin, a deacetylocefotaksymu do 10 godzin. Około 40% podanego cefotaksymu wiąże się z białkami krwi.

Cefotaksym jest metabolizowany w wątrobie. 1/3 podanej dawki antybiotyku ulega biotransformacji do biologicznie czynnego deacetylocefotaksymu oraz do nieczynnego laktonu. Deacetylocefotaksym, jako jedyny wśród metabolitów cefalosporyn III generacji, działa synergicznie ze związkiem macierzystym. Deacetylocefotaksym ma mniejszą aktywność biologiczną, ale jest bardziej odporny na hydrolityczne działanie β -laktamaz wytwarzanych przez szczepy odporne, w tym beztlenowce. Cefotaksym stosowany w zwykłych dawkach osiąga stężenie hamujące wzrost większości wrażliwych drobnoustrojów w wielu tkankach, narządach i płynach ustrojowych. Cefotaksym dobrze przenika do szpiku, wydzieliny oskrzelowej, opłucnej, ściany pęcherzyka żółciowego, otrzewnej, osierdzia, kości, a także do narządów płciowych i ucha środkowego. Wysokie stężenie cefotaksymu i jego metabolit - deacetylocefotaksym, osiągają w żółci. W stanie zapalnym również dobrze przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, osiągając stężenia przekraczające wartość MIC dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Cefotaksym przenika przez łożysko i jest wydzielany do mleka matki. Deacetylocefotaksym również osiąga w tkankach i płynach ustrojowych stężenia wystarczające do zahamowania wzrostu bakterii.

Około 80% podanej dawki cefotaksymu wydalone jest przez nerki (50 - 60% w postaci niezmienionej), a pozostała część leku z kałem. Cefotaksym i deacetylocefotaksym mogą być eliminowane z organizmu metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na zwierzętach, które otrzymywały wielokrotnie większe dawki cefotaksymu od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogenicznego działania leku. Cefotaksym nie wykazywał również właściwości mutagennych w teście Ames'a i teście jąderkowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cefotaksymu nie należy łączyć w strzykawce z aminoglikozydami. Cefotaksym najefektywniej działa na bakterie w roztworach o pH 5 do 7. Roztworu cefotaksymu nie należy rozcieńczać rozpuszczalnikami o pH powyżej 7,5 ani roztworem wodorowęglanu sodu.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, o pojemności 20 ml, zabezpieczona gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, zawierająca 1 g lub 2 g leku, pakowana jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przygotowanie roztworów

Podanie domięśniowe

Zawartość fiołki 1 g lub 2 g rozpuścić odpowiednio w około 4 do 10 ml wody do wstrzykiwań lub 1% roztworze lidokainy.

Roztwory cefotaksymu z 1% roztworem lidokainy należy podać zaraz po przygotowaniu.

Roztwór lidokainy można stosować tylko do podań domięśniowych.

Wstrzyknięcia dożylna

Zawartość fiołki 1 g lub 2 g rozpuścić w około 10 ml wody do wstrzykiwań, 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Cefotaksymu nie należy mieszać w jednej strzykawce z aminoglikozydem.

Roztwór 1 g cefotaksymu w 14 ml wody do wstrzykiwań jest roztworem izotonicznym.

Wlew dożylny

Cefotaksym można podawać w postaci wlewów dożylnych. W celu przygotowania roztworu do wlewu, zawartość fiołki 1 g lub 2 g należy rozpuścić w 50 ml do 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy. Wlew należy podawać przez 20 do 60 minut.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory powinny być podane bezpośrednio po przygotowaniu. Roztwory cefotaksymu do podań dożylnych przygotowane w 0,9% roztworze chlorku sodu zachowują trwałość w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) przez 24 godziny, natomiast w 5% roztworze glukozy są stabilne przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówka).

Zabarwienie roztworów od jasnożółtego do ciemnożółtego nie ma wpływu na aktywność ani na właściwości preparatu.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

dawka 1 g 1883
R/0571

dawka 2 g 12233

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

dawka 1 g 19.09.1989
18.03.1999 / 30.04.2004 / 28.04.2005

dawka 2 g 05.05.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

2007-11-07