КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦЕФОКС 1 g, прах за инжекционен разтвор
CEFOX 1g, powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 1 g цефотаксим (Cefotaxime) (като натриева сол).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Бял или светло жълт прах.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20040227
Разрешение № 13379 / 10-11-2016
Одобрение № ...../.....

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цефотаксим се препоръчва за лечение на тежки инфекции, предизвикани от чувствителни към антибиотика бактерии.

- Инфекции на долните дихателни пътища: остър и хроничен бронхит, бактериална пневмония, белодробен абсцес.
- Инфекции на пикочните пътища: напр. остър и хроничен пиелонефрит, цистит, асимптомна бактериурия.
- Неусложнена гонорея при пациенти, които са алергични към пеницилин или при наличие на резистентност към пеницилин (произвеждащи пеницилаза щамове на *Neisseria gonorrhoeae*).
- Инфекции в акушерството и гинекологията.
- Инфекции на органите в коремната кухина: напр. перитонит.
- Инфекции на кожата и меките тъкани: напр. инфекции на съединителната тъкан, инфектирани рани.
- Инфекции на костите и ставите: напр. остеомиелит, септичен артрит.
- Менингит.
- Септицемия
- Предоперативна профилактика, особено при хирургични интервенции на органи в коремната кухина, храносмилателния тракт, пикочните пътища, при Цезарово сечение, ако съществува риск от бактериална инфекция.

Внимание! Преди започване на лечение с цефотаксим, трябва да се изследва чувствителността на бактериите, които предизвикват инфекцията, към лекарствения продукт.
Лечението може да започне преди получаване на резултата от изследването за чувствителност на бактериите към антибиотика. След получаване на резултатите от антибиограмата, може да се наложи промяна на лекарствения продукт, използван за антибактериално лечение.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката зависи от тежестта на инфекцията, чувствителността на микроорганизмите, които причиняват инфекцията, състоянието на пациента, възрастта и телесното тегло.

Дозировка

Възрастни

– *неусложнени инфекции:*	1 g на всеки 12 часа;
– средно тежки инфекции:	2 g на всеки 12 часа;
– тежки инфекции (напр. сепсис)	2 g на всеки 6 до 8 часа;
– инфекции, които застрашават живота:	дозата може да се увеличи до 2 g на всеки 4 часа (максимална доза - 12 g на 24 часа);
– неусложнена гонорея:	1 g еднократно;
– профилактично преди операция:	1 g интравенозно или интрамускулно, 90 до 30 мин. преди оперативната интервенция;
– Цезарово сечение:	първата доза от 1 g трябва да се приложи възможно най-бързо след стягане на пъпната връв, след което същата доза се поставя интравенозно или интрамускулно след 6 или 12 часа.

Деца

Обикновено се използват следните дози:

Новородени:	50 mg/kg телесно тегло за денонощие, приложени интравенозно, разделени на 2 до 4 апликации. При тежки инфекции може да се прилагат дневно 150 до 200 mg/kg телесно тегло за денонощие, разделени на отделни дози.
Кърмачета и деца:	100 до 150 mg/kg телесно тегло за денонощие, приложени интрамускулно или интравенозно разделени на 2 до 4 апликации. При тежки инфекции дневната доза може да се увеличи до 200 mg/kg телесно тегло.
Деца над 12 годишна възраст (с телесно тегло над 50 kg):	използва се дозировката за възрастни.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност:

Имайки предвид потискането на излъчването на лекарствения продукт и риска от повишаване на плазмените концентрации, дозировката на цефотаксим при болни с бъбречна недостатъчност трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс. Не е отбелязана необходимост от намаляване на дозата при креатининов клирънс по-висок от 20 ml/min/1,73 m². В случай че креатининовият клирънс е по-нисък, дозата трябва да се намали наполовина. Не е необходимо удължаване на интервалите между прилагането на отделните дози.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от значимостта и вида на инфекцията.

Лекарственият продукт трябва да се прилага още 2 до 3 дни след отзвучаване на клиничните прояви. При инфекции, предизвикани от ß-хемолитични стрептококи от група А, лечението трябва да се провежда най-малко в продължение на 10 дни (профилактика на постстрептококов гломерулонефрит и остър ревматизъм).

Начин на приложение

Интрамускулна инжекция

Препоръчва се дозите над 1 g да се инжектират на две различни места. С оглед намаляване на болката, лекарственият продукт трябва да се инжектира в големи мускули.

Интравенозно приложение

Този начин на приложение се препоръчва при пациенти с тежки инфекции (сепсис, менингит) и при болни със състояния, които застрашават техния живот.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При интравенозно приложение, цефотаксим трябва да се инжектира бавно, в продължение на 3 до 5 минути, или да се прилага под форма на инфузия в продължение на 20 до 60 минути.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Цефотаксим трябва да се прилага внимателно при пациенти с алергия към пеницилин и други бета-лактамни антибиотици поради кръстосана алергия. В случай на алергична реакция лечението трябва да се преустанови незабавно. Специално внимание е необходимо при пациенти с алергична диатеза и астма. При тези болни е налице риск от развитие на тежки алергични реакции, включително шок.
- Цефотаксим трябва да се прилага внимателно при болни с доказано заболяване на гастроинтестиналния тракт, по-специално колит.
- *Прекалено бързото инжектиране на цефотаксим (за по-малко от 60 секунди), особено в* централна вена, може да предизвика поява на животозастрашаваща аритмия.
- Прилагането на цефалоспорини във високи дози, особено при болни с бъбречна недостатъчност, може да причини разстройства на централната нервна система (конвулсии). Подобни симптоми се наблюдават рядко, предимно при използване на цефалоспорини от I-во поколение, въпреки че понякога може да се отбележат и при използване на цефалоспорини от II или III поколение.
- При продължително приложение, цефотаксим, както и другите антибиотици от цефалоспориновата група, може да предизвика развитие на неутропения, в по-редки случаи на агранулоцитоза, еозинофилия, тромбоцитопения, хемолитична анемия. При провеждане на лечение повече от 10 дни се препоръчва контрол на морфологията и броя на кръвните елементи.
- Цефотаксим трябва да се прилага внимателно при болни с бъбречна недостатъчност. В случай че лекарят може да използва само стойностите на креатинина в серума, клирънсът може да се изчисли по следната формула:

$$\text{креатининов клирънс } \frac{(\text{ml/min}) = \text{mc. (kg)} * (140 - \text{възрастта в години})}{72 * \text{ стойност на креатинина (mg\%)}}$$

При жени горните стойности трябва да се умножат по 0,85.

- В единична доза от 1 g се съдържат 48 mg натрий, което трябва да се има предвид при болни със значително нарушение на водно-електролитния баланс и (или) е важно да се взема под внимание количествата на приетите електролити в дневния баланс.
- В следните случаи не трябва да се прилага разтворен с лидокаин цефотаксим:
  - при интравенозно приложение
  - при деца на възраст до 30 месеца
  - при пациенти, алергични към лидокаин
  - при болни с проводни предсърдни нарушения (това не се отнася за пациенти с имплантиран кардиостимулатор)
  - при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност.

В някои случаи, широкоспектърните антибиотици (напр. макролиди, полусинтетични пеницилини, цефалоспорини) може да предизвикат псевдомембранозен ентерит. Разстройствата на нормално балансираната бактериална флора в червата способства за развитието на *Clostridium difficile* микроорганизми, а техните токсини предизвикат клинични прояви на псевдомембранозен ентерит. По тази причина, пациенти, при които по време на антибиотичното лечение или скоро след неговото приключване е възникнала диария не трябва да провеждат самолечение, а да се обърнат към лекар. При изявени прояви на псевдоентерит е уместно незабавно преустановяване на терапията и провеждане на съответно лечение. При по-леки случаи е достатъчно да се преустанови

лечението с про дукта, а при по-тежки перорално се прилагат метронидазол или ванкомицин. *Противопоказано е използване на лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.*
Както и при другите широкоспектърни антибиотици продължителното приложение може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, вкл. Candida. При поява на суперинфекция приложението на Цефокс трябва да се прекрати и да се приложи съответно лечение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антибиотиците с бактериостатичен ефект, напр. тетрациклини, еритромицин, хлорамфеникол или сулфонамиди, биха могли да потиснат антибактериалното действие на цефалоспорините, което има особено важно значение при лечение на тежки инфекции.
Едновременното прилагане на цефотаксим с аминогликозиди, колистин, полимиксини, ванкомицин, фуроземид или етакринова киселина, давани във високи дози повишава риска от поява на нефротоксичност.

При пациенти, третирани с цефотаксим е възможна поява на лъжливо положителни резултати на редукционни тестове за глюкоза в урината.

Едновременното прилагане с пробенецид води до повишаване на концентрацията на цефотаксим и дезацетилцефотаксим и удължаване на периода на присъствието им в серума.
При някои пациенти, третирани с цефотаксим се отбелязва фалшиво позитивиране на теста на Кумбс.

Ефикасността на пероралните контрацептиви може да бъде понижена при едновременно приложение с цефотаксим. Поради това по време на лечение с продукта трябва да се използват допълнителни методи за контрацепция.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Не е доказана безопасната употреба на цефотаксим по време на бременност и кърмене. Не са провеждани контролирани проучвания. Цефотаксим преминава през плацентата и се излъчва в майчиното мляко.
Цефотаксим не трябва да се използва при бременни и кърмещи жени, освен в случай на категорична необходимост.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни относно влиянието на лекарствения продукт върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотите на нежеланите събития са представени съгласно следните категории:
Чести (≥1/100 до <1/10)
Нечести (≥1/1000 до1/100)
Редки (≥1/10 000 до <1/1000)
Много редки (<1/10 000)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации
Редки: продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми (гъбички от рода Candida)

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: анемия, левкопения, неутропения, преходна еозинофилия, тромбоцитопения, гранулоцитопения и агранулоцитоза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на имунната система
Чести: обрив, уртикария, сърбеж
Много редки: описани са треска, вазомоторен оток, бронхоспазъм, анафилактични реакции; в изолирани случаи и по-често при болни с астма: ексудативно възпаление на лигавиците синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза са наблюдавани.
При наличие на някоя от изброените алергични реакции, незабавно трябва да се преустанови приложението на лекарствения продукт.

Нарушения на нервната система
Редки: прилагането на цефотаксим във високи дози, особено при болни с бъбречна недостатъчност, може да причини симптоми на енцефалопатия (напр. нарушения на съзнанието, гърчове).

Сърдечни нарушения
Много редки: при бързо интравенозно инжектиране са отбелязани отделни случаи на аритмия.

Стомашно-чревни нарушения
Чести: болка в епигастриума, гадене, повръщане, диария.
Много редки: псевдомембранозен колит.

Хепато-билиарни нарушения
Редки: преходно повишение на стойностите на билирубина, алкалната фосфатаза и аминотрансферазната активност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
Редки: преходно повишаване на стойностите на уреята и креатинина.
Много редки: интерстициален нефрит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Чести: болка, дразнене, възпаление на кръвоносните съдове на мястото на приложение – в много редки случаи налагащи преустановяване прилагането на цефотаксим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

При предозиране е възможно да възникнат по-силно изразени нежелани ефекти. Възможно е повишаване на риска от дразнене на централната нервна система и поява на гърчове при болни с бъбречна недостатъчност. При предозиране трябва да се преустанови прилагането на лекарствения продукт, да се проследяват основните жизнени функции и, при необходимост, да се проведе адекватно симптоматично лечение.
Лекарственият продукт може да се отстрани от организма посредством хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални лекарствени средства за общо приложение; ß-лактамни антибиотици; цефалоспорини.

АТС код: J 01 DD 01

Цефотаксим има бактерициден механизъм на действие, който се основава на потискане на биосинтезата на бактериалната клетъчна стена. В резултат на блокиране на активността на транспептидазата, цефотаксим потиска образуването на връзки между пентапептидазите на мукополизахарида на бактериалната клетъчна стена. В следващия етап, в резултат на активирането на клетъчните хидролази, бактериалната стена се лизира.

Антибактериалното действие на цефотаксим включва:

Грам (+) микроорганизми:
Staphylococcus aureus (щамове произвеждащи и непроизвеждащи ß-лактамаза), *Staphylococcus epidermidis, Enterococcus spp., Streptococcus pyogenes* (група А, ß-хемолитичен), *Streptococcus agalactiae* (група В), *Streptococcus pneumoniae,* пеницилин-резистентни *Streptococcus pneumoniae* проявява кръстосана резистентност към цефалоспорини, вкл. и цефотаксим, метицилин-резистентни стафилококи (MRSA) са резистентни към β-лактамните антибиотици, вкл. и към цефотаксим.

Грам (-) микроорганизми:
Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Haemophilus influenzae (вкл. резистентни към ампицилин щамове), *Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella spp.,* (също и *Klebsiella pneumoniae), Neisseria gonorrhoeae* (произвеждащи и не-произвеждащи пеницилаза щамове), *Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus inconstans, Providencia rettgeri., , **.
* Много от щамовете, които проявяват полимедикаментозна резистентност са чувствителни към цефотаксим.

Анаеробни микроорганизми:
Bacteroides spp., (включително някои щамове *B. frgilis), Clostridium spp.* (повечето щамове на *C. difficile* са резистентни), *Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp.* (също така *F. nucleatum).*

5.2. Фармакокинетични свойства

Цефотаксим не се абсорбира след перорален прием. След интрамускулно и интравенозно приложение бързо се достигат терапевтичните концентрации в серума. След интрамускулно инжектиране на продукта в доза от 500 mg или 1 g, максимална концентрация на цефотаксим в кръвния серум се отчита приблизително след 30 min и достига съответно 11,7 μg/ml и 20,5 μg/ml. След интравенозно приложение на цефотаксим в доза 500 mg, 1 g или 2 g, концентрацията на антибиотика се увеличава пропорционално на дозата, достигайки максимална концентрация съответно 38,9 μg/ml, 101,7 μg/ml и 214,4 μg/ml.
Не е установено натрупване на цефотаксим в организма. При пациенти с нормална бъбречна функция времето на полуживот на цефотаксим е 1,2 часа, а на дезацетилцефотаксим – 1,6 часа. При пациенти с бъбречна недостатъчност, недоносени деца и новородени с поднормено тегло полуживотът на цефотаксим, както и на неговия метаболит дезацетилцефотаксим се удължава. При болни с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 3-10 ml/min), полуживотът на цефотаксим се увеличава до 2,6 часа, а на дезацетилцефотаксим до 10 часа. Около 40% от приложената доза се свързва с плазмените протеини.

Цефотаксим се метаболизира в черния дроб. 1/3 от приложената доза на антибиотика се подлага на биотрансформация до биологичноактивния дезацетилцефотаксим и неактивния лактон. Дезацетилцефотаксим, който е единственият метаболит на цефалоспорините от III поколение, проявява синергизъм с изходното съединение. Дезацетилцефотаксим е с по-малка биоактивност, но е по-устойчив към хидролитичното действие на ß-лактамазите, произвеждани от устойчиви щамове, включително анаеробните микроорганизми. При използване на средни дози, се постига инхибиторна концентрация на цефотаксим за повечето чувствителни микроорганизми в много тъкани, органи и телесни течности. Цефотаксим прониква добре в костния мозък, бронхиалния секрет, плеврата, стената на жлъчния мехур, перитонеума, перикарда, костите, както и в половите органи и средното ухо. В жлъчката се достигат високи концентрации на цефотаксим и на неговия метаболит – дезацетилцефотаксим. При възпалителни процеси прониква в гръбначномозъчната течност, като достига концентрации, достатъчни за потискане на биологичната активност на бактериите, предизвикали инфекцията.
Цефотаксим преминава през плацентарната бариера и се излъчва в майчиното мляко. В тъканите и телесните течности дезацетилцефотаксим също достига концентрации, достатъчни за потискане на бактериалния растеж.
Около 80% от приложената доза цефотаксим се излъчва през бъбреците (50 - 60% в непроменена форма), а останалата част с фекалиите. Цефотаксим и дезацетилцефотаксим могат да се отстранят посредством хемодиализа или перитонеална диализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проведени върху опитни животни изследвания, при които са приложени дози, многократно превишаващи средните дози, използвани при хора, не са установени тератогенни ефекти. Цефотаксим не проявява мутагенни свойства, както при теста на Ames, така и при нуклеарния тест.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Няма помощни вещества.

6.2. Несъвместимости

Цефотаксим не трябва да се смесва с аминогликозиди в една спринцовка. Цефотаксим притежава по-висока активност към микроорганизмите в разтвори с pH между 5 и 7. Цефотаксим не трябва да се разтваря с разтворители с pH над 7,5 или с разтвори, съдържащи натриев бикарбонат.

6.3. Срок на годност

2 години.

След отваряне на флакона и приготвяне на разтвора
С оглед правилата за правилно поведение, разтворите трябва да се използват веднага след приготвянето им. Приготвеният с 0,9% разтвор на натриев хлорид цефотаксим остава стабилен при температура от 2°C до 8° C (съхранен в хладилник) в продължение на 24 часа, докато този с 5% глюкозен разтвор - до 12 часа, при температура от 2° до 8°C (съхранен в хладилник).

6.4. Специални условия на съхранение.

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.
За условията на съхранение на лекарствения продукт след разтваряне вижте точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон 20 ml, обезопасен с гумена тапа и алуминиева капачка, съдържащ 1 g от лекарствения продукт, опакован заедно с информационна листовка в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на разтвора

Интрамускулна инжекция
Съдържанието на флакона от 1 g се разтваря в 4 до 10 ml вода за инжекции или 1% лидокаинов разтвор.
Разтворът на цефотаксим с 1% лидокаин трябва да се използва скоро след неговото приготвяне.
Лидокаиновият разтвор може да се инжектира само интрамускулно.

Интравенозна инжекция
Съдържанието на флакона от 1 g се разтваря в 10 ml вода за инжекции, 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор.
Цефотаксим не трябва да се смества с аминогликозиди в една и съща спринцовка.
Полученият разтвор от 1 g цефотаксим и 14 ml вода за инжекции е изотоничен.

Инфузия
Цефотаксим може да се прилага под формата на инфузия. За приготвянето на инфузионен разтвор, съдържанието на флакона от 1 g се разтваря в 50 до 100 ml физиологичен серум или 5% глюкозен разтвор. Инфузията се провежда за период от 20 до 60 минути.

Оцветяването на разтвора от бледожълто до тъмножълто не оказва влияние върху активността или качествата на лекарствения продукт.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tarchomin Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.
2, A. Fleminga Str.
03 – 176 Warsaw
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040224

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дата на първо разрешаване: 14.05.2004
Дата на последно подновяване: 21.01.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2016