

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Claforan 1000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Claforan 1000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat 1048 mg natriumcefotaxim, wat overeenkomt met 1000 mg cefotaxim, als actieve stof.

Hulpstoffen met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 48 mg natrium per flacon.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Claforan 1000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Wit poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Claforan is aangewezen bij de behandeling van ernstige infecties, veroorzaakt door voor Claforan gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen").

Voor de volgende indicaties treft men therapeutische weefselspiegels aan:

- infecties van de onderste luchtwegen,
- NKO-infecties wanneer behandeling langs orale weg onmogelijk is,
- infecties van botten en gewrichten,
- infecties van de geslachtsorganen (adnexitis, gonorrhoe),
- infecties van de huid en de weke delen,
- nier- en urineweginfecties in geval van een nosocomiale infectie,
- sepsis,
- bacteriële meningitis: Claforan is actief bij meningitis veroorzaakt door *Haemophilus influenzae*, meningokokken, pneumokokken, *E. coli* en *Klebsiella*,
- endocarditis,
- borrelia infectie (Lyme ziekte), ondermeer in stadia II en III,
- vermoeden van ernstige infecties / sepsis bij pasgeborenen,
- abdominale infecties indien de gevoeligheid werd aangetoond.

Vanwege het brede spectrum van Claforan en de synergetische werking in combinatie met aminoglycosiden is Claforan aangewezen bij patiënten met een onderdrukt of deficiënt immuunsysteem of bij patiënten met ernstige infecties waarvan de verwekker niet werd geïdentificeerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering, de wijze van toediening en de frequentie van de injecties worden bepaald in functie van de aard en de ernst van de infectie en de algemene toestand van de patiënt.

Dosering

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar

De gebruikelijke dagdosis bedraagt 2 g, toegediend in twee I.M. of I.V. injecties van 1 g. Bij ernstige infecties kan de dosis worden verhoogd tot 12 g per dag, toegediend over verschillende injecties. Bij hogere doses dient het interval tussen twee injecties 6 tot 8 uur te bedragen.

Bij niet gecompliceerde gonorrhoe (gonokokken urethritis/cervicitis) is, zowel bij de man als bij de vrouw, een éénmalige I.M. dosis van 0,5 g voldoende, of het penicillinase producerende gonokokken betreft of niet.

Bij minder gevoelige gonokokken is één dosis van 1 g aanbevolen.

Syfilis dient uitgesloten te worden vooraleer de behandeling te beginnen (zie rubriek 4.8).

Bij penicilline-allergie is kruisallergie mogelijk. De voorkeur zal gegeven worden aan een antibioticum dat geen β -lactamring bezit.

Volgende tabel geeft een overzicht van de dosering:

Aard van de infectie	Eenheidsdosis	Tijd tussen de doses	Dagdosis
Niet gecompliceerde infecties	1 g	12 u	2 g
Matige infecties	1 - 2 g	12 u	2 - 4 g
Ernstige infecties	2 - 3* g	8 - 6 u	6 - 12 g

*: Aandacht: voor een I.V. injectie enkel water voor injecties gebruiken als oplosmiddel.

Pediatrische patiënten

Zuigelingen en kinderen

De gebruikelijke dagdosis bedraagt 50 tot 100 mg/kg in twee tot vier injecties. In bijzondere gevallen kan de dosering tot 200 mg/kg worden verhoogd.

Prematuren

In verband met een nog onvoldoende nierfunctie wordt aanbevolen niet hoger te doseren dan 50 mg/kg/dag.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min na een normale startdosis (zie tabel 1), moeten de onderhoudsdoses verminderd worden tot de helft van de normale dosis zonder het dosisinterval te veranderen.

Bij patiënten onder hemodialyse: 1 tot 2 g dagelijks, afhankelijk van de ernst van de infectie; op de dag van de hemodialyse moet cefotaxim toegediend worden na de dialyse.

Bij patiënten onder peritoneale dialyse: 1 tot 2 g per dag, afhankelijk van de ernst van de infectie; cefotaxim wordt niet verwijderd door peritoneale dialyse.

Deze dosering is voldoende om de meeste ernstige infecties doeltreffend te behandelen.

De eliminatiehalfwaardetijd bij deze patiënten wordt praktisch genormaliseerd door de dialyse.

Borrelia infectie (Lyme ziekte)

De dagdosis is 6g cefotaxim gedurende 14 tot 21 dagen. Deze dosis wordt gewoonlijk verspreid over 3 injecties (2 g cefotaxim driemaal per dag).

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Pijn ten gevolge van de I.M. injectie kan worden vermeden door Claforan 1000 mg I.M. / I.V. op te lossen in 4 ml 1% lidocaïne (alléén bij volwassenen).

Bij I.V. injectie wordt de inhoud van een injectieflacon Claforan langzaam geïnjecteerd gedurende 3 tot 5 minuten. Tijdens post-marketing observatie werden bij enkele patiënten, die een snelle intraveneuze toediening van cefotaxim kregen langs een centrale veneuze katheder, potentieel levensbedreigende aritmieën gerapporteerd.

Cefotaxim en aminoglycosiden mogen niet gemengd worden in dezelfde spuit of infuuszak.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling hangt af van de therapeutische indicatie, de respons van het pathogeen micro-organisme en de evolutie van de infectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor antibiotica uit de groep van de cefalosporines.
- Zwangerschap en borstvoeding.

Kruisovergevoeligheid tussen cefalosporines en penicillines kan voorkomen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Anafylactische reacties

Ernstige, inbegrepen fatale, overgevoeligheidsreacties werden gerapporteerd na cefotaxim gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Het gebruik van cefotaxim is strikt tegenaangewezen bij patiënten die eerder een onmiddellijke allergische reactie hebben ontwikkeld op cefalosporines.

Kruisovergevoeligheid t.o.v. penicillines of andere bèta-lactamantibiotica kan voorkomen. Bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor penicillines dient de toediening van Claforan daarom slechts onder strikte medische controle van de patiënt te geschieden.

In geval van een allergische reactie moet de behandeling onderbroken worden.

- Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties (SCARs), 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 behandeling met cefotaxim.

Op het moment van het voorschrijven dienen patiënten te worden voorgelicht over de klachten en symptomen van huidreacties.

Als zich klachten en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient het gebruik van cefotaxim onmiddellijk te worden stopgezet. Als de patiënt bij gebruik van cefotaxim AGEP, SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld, mag de behandeling met cefotaxim niet worden hervat en dient deze definitief te worden gestaakt.

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

- *Clostridium difficile* geassocieerde ziekten (vb. pseudomembraneuze colitis)

Wanneer een ernstige en aanhoudende diarree voorkomt, gedurende of in de eerste weken na de behandeling, dient aan *Clostridium difficile* geassocieerde ziekten te worden gedacht (zie rubriek 4.8).

De ernst van deze aandoening varieert van mild tot levensbedreigend, de meest ernstige vorm zijnde pseudomembraneuze colitis.

De diagnose van deze, zelden voorkomende maar mogelijk fatale, aandoening kan bevestigd worden via endoscopie en/of histologie.

Als men de diagnose van pseudomembraneuze colitis vermoedt, moet de behandeling met cefotaxim onmiddellijk gestopt worden en moeten geschikte, specifieke antibiotica toegediend worden.

Clostridium difficile geassocieerde ziekten worden bevorderd door fecale stase. Geneesmiddelen die de peristaltiek inhiberen mogen niet toegediend worden.

- Hematologische reacties

Leukopenie, neutropenie en, meer zelden, beenmergfalen, pancytopenie of agranulocytose kan zich ontwikkelen na cefotaximbehandeling, in het bijzonder bij langdurige toediening (zie rubriek 4.8). Voor een behandelingsduur van 7 - 10 dagen, moet het volledig bloedbeeld opgevolgd worden en de behandeling moet gestopt worden in geval van abnormale waarden. De toediening van het antibioticum moet gestopt worden bij een neutropenie van < 1400 neutrofielen/mm³.

Sommige gevallen van snel omkeerbare eosinofilie en trombocytopenie werden gerapporteerd evenals gevallen van hemolytische anemie (zie rubriek 4.8).

- Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosis aangepast worden volgens de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is geboden wanneer cefotaxim samen met andere aminoglycosiden; probenecid of andere nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Bij deze patiënten, bij oudere patiënten en bij patiënten met een vooraf bestaande nierinsufficiëntie, moet de nierfunctie gecontroleerd worden.

- Encefalopathie

Bèta-lactams, met inbegrip van cefotaxim, verhogen het risico op encefalopathie bij patiënten (waaronder eventueel convulsies, verwardheid, verminderd bewustzijn, bewegingsstoornissen), in het bijzonder bij overdosering of nierfunctiestoornis.

- Neurotoxiciteit

Hoge dosissen van bèta-lactam antibiotica, inbegrepen cefotaxim, kunnen leiden tot encefalopathie (vb. verminderd bewustzijn, abnormale bewegingen en convulsies), voornamelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten erop gewezen worden om onmiddellijk hun arts te verwittigen als deze reacties zich voordoen.

- Interferentie met laboratoriumtesten

Gedurende een behandeling met Claforan kan de Coombs-test vals positief zijn. Bij de bepaling van de glucosurie tijdens een behandeling met Claforan kunnen niet-enzymatische methoden een vals-positieve reactie op glucose vertonen. Daarom dient in dergelijk geval een glucose-oxidase specifieke methode te worden gebruikt.

- Voorzorgen bij de toediening

Bij een combinatiebehandeling met een aminoglycoside mag Claforan niet in dezelfde injectiespuit of in dezelfde infusievloeistof gemengd worden.

In geval van I.V. injectie moet de inhoud van een injectieflacon Claforan traag ingespoten worden

gedurende 3 à 5 minuten. Geïsoleerde gevallen van ernstige aritmie werden gerapporteerd ten gevolge van de snelle intraveneuze toediening van cefotaxim via een centrale veneuze katheder (zie rubriek 4.2).

- Claforan bevat 48 mg natrium per flacon, overeenkomend met 2,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Een dagelijkse dosis van dit middel van meer dan 8000 mg komt overeen met 19% of meer van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium. Claforan 1000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie wordt beschouwd als rijk aan natrium. Dit moet in het bijzonder in acht genomen worden bij diegenen die een zoutarm (natriumarm) dieet volgen. Dit is ook van belang voor kinderen, bij wie de maximale dagelijkse inname wordt beschouwd als proportioneel aan die van volwassenen en gebaseerd op energiebehoeften.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Net zoals voor andere cefalosporines, kan Claforan de neurotoxische effecten van neurotoxische geneesmiddelen versterken.

Uricosurica: probenecid interfereert met de renale tubulaire transfer van cefotaxim, waardoor bij therapeutische doses de blootstelling aan cefotaxim ongeveer 2 maal hoger is en de renale klaring met ongeveer de helft vermindert. Door de brede therapeutische index van cefotaxim, is het niet nodig de dosis aan te passen bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan het nodig zijn de dosis aan te passen (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

Aminoglycoside antibiotica en diuretica: zoals met andere cefalosporines, kan cefotaxim het nefrotoxisch effect van nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica zoals furosemide versterken. Bij deze patiënten moet de nierfunctie gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij de mens werd de veiligheid van cefotaxim niet aangetoond tijdens de zwangerschap. De resultaten van dierproeven duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Er werden echter geen toereikende en goed gecontroleerde studies op zwangere vrouwen uitgevoerd.

Cefotaxim gaat door de placentabarière. Daarom mag Claforan niet gebruikt worden gedurende de zwangerschap, tenzij de voorziene voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Cefotaxim wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Effecten op de fysiologische intestinale flora van het kind dat borstvoeding krijgt die leiden tot diarree en kolonisatie van gistachtige schimmels evenals sensibilisatie van het kind kunnen niet uitgesloten worden. Daarom moet er gekozen worden tussen het stoppen van de borstvoeding of het stoppen van de behandeling met in acht name van het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat cefotaxim de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen direct beïnvloedt.

Hoge dosissen cefotaxim, in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie, kunnen encefalopathie veroorzaken (zie rubriek 4.8).

In het geval van bijwerkingen zoals **duizeligheid** of **encefalopathie** (waaronder eventueel convulsies,

verwarring, verminderd bewustzijn, bewegingsstoornissen), mag de patiënt geen machines bedienen of voertuigen besturen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties aanwezig in onderstaande tabel worden gedefinieerd volgens deze conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*

MedDRA Systeemorgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet Bekend*
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candidose		Vaginale infecties Vaginale candidose		Ontwikkeling van niet gevoelige kiemen (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Eosinofilie, Leukopenie Trombocytopenie	Granulocytopenie, Beenmergdefect (controle bloedbeeld bij behandelingen >10 dagen)		Beenmergfalen Pancytopenie Neutropenie Agranylocytose (zie rubriek 4.4) Hemolytische anemie
Immuunsysteem- aandoeningen		Allergische huidreacties (exantheem, urticaria, pruritus)	Jarisch- Herxheimer-reactie			Anafylactische reacties Angioedeem Bronchospasmen Anafylactische shock
Zenuwstelsel- aandoeningen			Convulsies (cfr	Confusie		Hoofdpijn Duizeligheid

MedDRA Systeemorgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet Bekend*
			rubriek 4.4)			Encefalopathie (o.a. verminderd bewustzijn, abnormale bewegingen, convulsies) vooral bij hoge doses en nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)**
Hartaandoeningen						Aritmie (als gevolg van snelle bolus-infusie via centrale veneuze katheder)
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Faryngo-laryngale pijn				
Maagdarmstelsel-aandoeningen			Diarree			Nausea, Overgeven, Buikpijn. Pseudomembranaire colitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen			Verhoging leverenzymes (ALAT, ASAT, LDH) γ -GT en/of alkalische fosfatasen) en /of bilirubine			Hepatitis* (soms met geelzucht)
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Maculopapulaire erupties Rash Pruritus Urticaria			Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, Toxische cutane necrose (zie rubriek 4.4). Acute veralgemeende exanthematische pustulose (AGEP). Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Nier en urineweg-aandoeningen			Verminderde nierfunctie. Voorbijgaande stijging serumcreatinine en -ureum. (voornamelijk bij gelijktijdig gebruik van aminoglycosiden)			Acuut nierfalen (zie rubriek 4.4) Interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn t.h.v. de injectie-site bij I.M. gebruik		Koorts Ontsteking t.h.v. de injectiesite, inbegrepen flebitis / thromboflebitis	Malabsorptie t.h.v. de injectiesite		

* postmarketing ervaring

** Bèta-lactams, met inbegrip van cefotaxim, verhogen het risico op encefalopathie bij patiënten (waaronder eventueel convulsies, verwardheid, verminderd bewustzijn, bewegingsstoornissen), in het bijzonder bij overdosering of nierfunctiestoornis.

Anafylactische reacties

• Urgentiemaatregelen in geval van anafylactische shock

Vanaf de eerste tekenen (zweeten, misselijkheid, cyanose), de injectie onderbreken, de naald ter plaatse laten of een veneuze toegang zoeken. Behalve de gewone urgentiemaatregelen de patiënt neerleggen met de benen omhoog en de ademhalingswegen vrijmaken of vrijhouden.

• Behandeling met urgentie-geneesmiddelen

In geval van een ernstige anafylactische reactie (gepaard gaande met ademhalings- moeilijkheden, hypotensie of shock) is epinefrine de basis van de behandeling. De intramusculaire toediening verdient de voorkeur boven een subcutane inspuiting gezien de betere resorptie bij hypotensie. Een intraveneuze inspuiting zal bij voor- keur slechts gebeuren als een strikte monitoring van de patiënt mogelijk is en door een gespecialiseerde ploeg. De epinefrine-oplossing moet eerst verdund worden en de injectie moet traag toegediend worden.

De dosis epinefrine is:

- voor de volwassene: 0,3 tot 0,5 ml van een waterige 1/1 000 (1 mg/ml) oplossing via intramusculaire weg.
- voor het kind: 0,01 ml/kg van een waterige 1/1 000 (1 mg/ml) oplossing via intramusculaire weg (max. 0,5 ml).

Indien geen verbetering optreedt, mag na 5 minuten een tweede dosis toegediend worden lang intramusculaire weg. Bijwerkingen zoals myocard ischemie, ritmestoornissen en een hypertensiecrisis zijn mogelijk maar ze treden zelden op bij intramusculaire inspuiting.

In geval van urticaria, oedeem en/of jeuk, is het aangeraden om tevens een H1 antihistaminicum toe te dienen via parenterale weg.

De intraveneuze of indien die moeilijk gaat, de intramusculaire inspuiting van een corticosteroïde zoals hydrocortisone of methylprednisone laat toe om de duur van de anafylactische reactie te verminderen en vermijdt een latere verergering. Het effect treedt echter pas na enkele uren op.

β -2 mimetica via inhalatie kunnen gebruikt worden bij bronchospasmen.

Als de situatie minder ernstig is en de symptomen zich beperken tot de huid, is de toediening van epinefrine niet nodig en zal de injectie van een corticosteroïde, eventueel geassocieerd aan de orale inname of injectie van een H1 anti- histaminicum vaak voldoende zijn.

Lever- en galaandoeningen

De verhoging van de leverenzymen (AST, ALT, LDH, GGT en/of alkalisch fosfatase) en/of van bilirubin, die ook het gevolg van de infectie kan zijn, kan in zeldzame gevallen tot tweemaal de maximale normale waarden overschrijden en een patroon van leverschade, meestal cholestatisch van aard en vaak asymptomatisch onthullen.

Wanneer ernstige en aanhoudende diarree voorkomt, gedurende of in de eerste weken na de behandeling, dient aan pseudomembraneuze colitis (in de meeste gevallen veroorzaakt door *Clostridium difficile*) gedacht te worden (zie rubriek 4.4). Zelfs indien pseudomembraneuze colitis slechts vermoed wordt, moet de behandeling met Claforan onmiddellijk worden beëindigd. Dit type van colitis vereist een onmiddellijke en aangepaste therapie. Geneesmiddelen die het peristaltisme van de darm inhiberen zijn dan gecontraïndiceerd.

Superinfectie

Bij behandeling met antibiotica, vooral bij een langdurige behandeling, kunnen resistente organismen zich overontwikkelen. Een regelmatige medische controle is daarom noodzakelijk. Bij optreden van een secundaire infectie moeten gepaste maatregelen worden genomen.

Jarisch-Herxheimer

Gedurende een behandeling voor een spirocheteninfectie (syfilis, borreliose), kan zich een Herxheimer-

reactie voordoen, gekenmerkt door een verergering van de symptomen als koorts, trillingen, hoofdpijn en pijn in de gewrichten.

Na een borreliose-behandeling van verschillende weken, werden volgende symptomen samen of geïsoleerd waargenomen: leukopenie, verhoging van de leverenzymen, ademhalingsstoornissen, huiduitslag, jeuk, koorts, pijn in de gewrichten. Deze symptomen komen ten dele overeen met deze van de aandoening waarvoor de patiënt wordt behandeld.

Voor de IM formuleringen:

Indien lidocaïne wordt gebruikt bij de reconstitutie, kunnen systemische reacties op lidocaïne voorkomen.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van een overdosering komen grotendeels overeen met het bijwerkingenprofiel.

Er bestaat een risico op encefalopathie bij toediening van bèta-lactam antibiotica, met inbegrip van cefotaxim, in het bijzonder in het geval van een overdosering of nierfunctiestoornis.

Behandeling

Bij overdosering moet de toediening van cefotaxim onmiddellijk gestopt worden en dient een ondersteunende behandeling te worden ingesteld waaronder maatregelen om de excretie te versnellen en symptomatische behandeling van de bijwerkingen (vb. convulsies).

Er bestaat geen specifiek antidotum.

Cefotaxim kan worden verwijderd door hemodialyse. Peritoneale dialyse is niet effectief in het verwijderen van cefotaxim.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antibacteriële β -lactams – cefalosporines van de 3^{de} generatie
ATC code: J01DD01

Werkingsmechanisme

Natriumcefotaxim is een 2-aminothiazolyl cefalosporine voor parenterale toediening. Het is een breedspectrum “derde generatie” cefalosporine met bactericide werking. Zoals alle cefalosporines werkt cefotaxim door verstoring van de synthese van de peptidoglycanlaag van de bacteriële celwand. De peptidoglycanlaag is belangrijk voor de structurele integriteit van de celwand voornamelijk bij gram

positieve organismen. De finale stap in the peptidoglycansynthese wordt vergemakkelijkt door transpeptidasen (bekend als penicillinebindingsproteïnen of PBPs). Cefalosporines binden op een irreversibele wijze aan de actieve site van PBPs die gecrosslinkt zijn met peptidoglycanstrengen waarbij ze de synthese van de bacteriële celwand inhiberen. Aldus bezitten cefalosporines een bactericide activiteit.

Resistentiemechanismen

Bacteriële resistentie tegenover cefalosporines kan het gevolg zijn van één of meerdere mechanismen vermeld hieronder:

- hydrolyse door β -lactamase. Cefotaxim kan gehydrolyseerd worden door talrijke zogeheten “breedspectrum” β -lactamases en wordt ook gehydrolyseerd door chromosomaal gecodeerde (Amp C) enzymen.
- Resistentie gebaseerd op impermeabiliteit
- Mechanisme van de effluxpomp

Verschillende van deze mechanismen kunnen samen voorkomen in eenzelfde bacterie.

Cefotaxim-resistente bacteriën kunnen verschillende graden van kruisresistentie vertonen tegenover andere β -lactams. Cefotaxim-resistente gram-negatieve bacteriën vertonen een volledige kruisresistentie tegenover andere breedspectrum derde generatie cefalosporines (ceftazidim, ceftriaxon).

Het gebruik van cefotaxim als monotherapie bij infecties door gram-negatieve bacteriën die induceerbare chromosomaal gecodeerde β -lactamases bevatten zoals *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* en *Citrobacter spp.* moet ontmoedigd worden, zelfs indien er een visuele *in vitro* gevoeligheid is, op voorwaarde dat het mutanten zijn met derepressieve (hyperproducerende) β -lactamases.

Breekpunten

De EUCAST aanbevolen MIC breekpunten voor cefotaxim die een onderscheid maken tussen de gevoelige en de intermediair gevoelige micro-organismen en tussen de intermediair gevoelige en de resistente micro-organismen, zijn vermeld in onderstaande tabel:

Pathogeen	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
andere <i>Streptococci</i>	$\leq 0,5$ mg/L	$> 0,5$ mg/L
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,12$ mg/L	$> 0,12$ mg/L
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>N. gonorrhoea</i>	$\leq 0,12$ mg/L	$> 0,12$ mg/L
<i>N. meningitides</i>	$\leq 0,12$ mg/L	$> 0,12$ mg/L
Niet-speciës gerelateerd	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

De gevoeligheid van *Staphylococcus* is afgeleid van de methicilline gevoeligheid.

De gevoeligheid van *Streptococcus A,B,C,G* kan afgeleid worden van hun gevoeligheid voor benzylpenicilline

Antibacterieel spectrum

De prevalentie van de verworven resistentie kan voor sommige soorten variëren in functie van de geografische ligging en van de tijd. Het is dus nuttig om over informatie te beschikken betreffende de prevalentie van de lokale resistentie, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien het voorkomen van lokale resistentie de werkzaamheid van het antibioticum in vraag stelt, moet advies van een expert ingewonnen worden.

Categorie

GEVOELIGE STAMMEN

Gram positieve aëroben

Bacillus subtilis

Corynebacterium diphtheria

Erysipelothrix rhusiopathiae

Staphylococcus meti-S

Streptococcus spp (geen α -hemolytische

Streptococcus viridans)

Gram negatieve aëroben

Bordetella pertussis

Moraxella catarrhalis

Haemophilus penicillinase en niet-
penicillinase producerende stammen
inbegrepen *ampⁱ-R*

Neisseria meningitidis

Proteus vulgaris

Salmonella

Shigella

Yersinia

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Serumconcentratie

Na een intramusculaire injectie worden maximale serumconcentraties na 30 minuten bereikt. De belangrijkste farmacokinetische parameters vertonen een lineaire correlatie met de toegediende doses. De plasmahalfwaardetijd bedraagt ca. 75 minuten.

Cefotaxim serumconcentraties na I.M. toediening (min. en max. van de gemiddelden van verschillende studies)			
Dosis	30 min na injectie	4 uur na injectie	6 uur na injectie
1000 mg	19,4 - 34,6 mcg/ml	3,4 - 9,1 mcg/ml	0,7 - 4,0 mcg/ml
Cefotaxim serumconcentraties na I.V. toediening			
Dosis	0 - 8 min na injectie	30 min na injectie	4 heures na injectie
1000 mg	102,4 mcg/ml	32,6 - 59,7 mcg/ml	0,9 - 2,0 mcg/ml
2000 mg	214,1 mcg/ml	70,0 mcg/ml	3,30 mcg/ml

Met een continue infusie van 1000 mg/4 uur wordt een constante serumconcentratie van ca. 15 mcg/ml bereikt.

b) Distributie

De gemiddelde concentratie in de lichaamsvochten na intraveneus toedienen van 1 – 2 g Claforan worden in volgende tabel gegeven.

Lichaamsvocht	Dosis	Concentratie (mcg/ml)	Tijd na toediening (uur)
Gal	2 g I.V. 1 g I.V.	piek > 20 piek 15	1,5 - 2 1
Cerebrospinaal vocht	2 g I.V.	(ontstoken) 6 - 11 (normaal) 0.2	2 2
Pleuravocht	2 g I.V.	> 2,5 – 7	1 - 9
Oogvocht	2 g I.V.	(normaal) 1	1
Middenoorvocht	50 mg/kg I.M. 100 mg/kg I.M. 50 mg/kg I.V. inf.	1 – 2 > 10 2 – 3	1 1 1
Speeksel	1 g I.V. 2 g I.V.	< 1 piek = 5,4	2 - 24 2
Ascitesvocht	1 g I.V.	7,3	1
Peritoneaal exsudaat	2 g I.V.	piek = 27,2	2
Moedermelk	1 g I.V.	piek 0,25 - 0,5	2 - 3

(*) Rev. Inf. Dis., 4, Suppl., 1982, p. 281 - 488

De gemiddelde Claforan-concentraties in de belangrijkste weefsels na intraveneus toedienen van 2 g worden in volgende tabel weergegeven.

Weefsel	Concentratie (mcg/g)	Tijd na toedienen (min)
Prostaat	2 - 20	30 - 150
Spier	3	25 - 180
Huid	5 - 10	30 - 90
Been	4 - 5	60 - 120
Lever	4	80 - 185
Long	5	25 - 180
Colon	2.9	80 - 185

(*) Rev. Inf. Dis., 4, Suppl., 1982, p. 281 - 488

c) Eiwitbinding

Ongeveer 32 tot 50% afhankelijk van de gebruikte analysemethode.

d) Biotransformatie

De belangrijkste metabooliet van Claforan is desacetyl-cefotaxim. Het antibacterieel effect van deze metabooliet bedraagt over het algemeen 1/4 tot 1/16 van dat van Claforan. Voor slechts enkele klinisch belangrijke stammen (o.a. *Staphylococcus aureus* en *Bacteroides*) bezit deze metabooliet een synergistische werking met Claforan.

Twee andere metaboolieten van Claforan zijn waargenomen, maar deze hebben geen antibacterieel effect.

e) Eliminatie

Na 57 injecties van 1 000 mg Claforan om de 6 uur trad geen accumulatie op. Bij een normale nierfunctie wordt 40 - 50% van de toegediende dosis onveranderd, 25 - 30% als het desacetyl-cefotaxim en de rest in gelijke hoeveelheden van de twee inactieve metaboolieten in de urine teruggevonden. De nierklaring van Claforan bedraagt $\pm 120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

f) Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Zoals alle cefalosporines en β -lactams vertoont cefotaxim een tijdsafhankelijke bactericide activiteit. De belangrijkste voorspellende activiteitsparameter is daarom de tijd dat de serumconcentraties boven de minimum inhiberende concentratie (MIC), of een veelvoud hiervan, blijven tussen 2 toedieningen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek die relevant zijn voor de voorschrijver dan deze vermeld in de andere rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Claforan 1000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Injectieflacon met poeder: geen

Ampul met oplosmiddel: water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij een combinatiebehandeling met een aminoglycoside mag Claforan niet in dezelfde injectiespuit of in dezelfde infusievloeistof gemengd worden.

Een natriumhydrogeencarbonaat oplossing is niet verenigbaar met Claforan.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De oplossing onmiddellijk na bereiding gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

Een oplossing van 1 - 2 g/100 - 200 ml in de volgende infusie-vloeistoffen: NaCl 0,9%, glucose 5%, Ringer, is 24 uur houdbaar bij een temperatuur beneden 25°C.

De stabiliteit in Solubeol® is voldoende gedurende één uur na oplossen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Claforan 1000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: kleurloze glazen (type III) 15 ml injectieflacon met een grijze butylrubber stop, een aluminiumsluiting en een steenrode plastic flip-off cap.

Oplosmiddel: kleurloze glazen (type I) ampul met 4 ml oplosmiddel.

Dozen met 1 injectieflacon met poeder + 1 ampul met oplosmiddel, met 5 injectieflacons met poeder + 5 ampullen met oplosmiddel of met 25 injectieflacons met poeder + 25 ampullen met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing

Om infectie te vermijden zal het oplossen onder strikt aseptische omstandigheden gebeuren. De oplossing onmiddellijk na de reconstitutie gebruiken.

Intramusculaire en intraveneuze injectie

Claforan 1000 mg oplossen in 4 ml water voor injecties.

Pijn ten gevolge van de I.M. injectie kan worden vermeden door Claforan 1000 mg op te lossen in 4 ml 1% lidocaïne (alléén bij volwassenen).

Bij I.V. injectie wordt de inhoud van een injectieflacon Claforan langzaam geïnjecteerd gedurende 3 tot 5 minuten.

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

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Ierland

☎ : +32 800 78 941

e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

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

België
BE116383

Luxemburg
2003037190

- 0206716 (1 injectieflacon met poeder + 1 ampul met oplosmiddel)

9. DATM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 1987

Datum van laatste verlenging: 9 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025