

FB Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Fachinformation

FC 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cefotaxim Eberth 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

FD 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 0,524 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 0,5 g Cefotaxim.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 24 mg Natrium.

FE 3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis hellgelbes Pulver.

FG 4. Klinische Angaben

FH 4.1 Anwendungsgebiete

Cefotaxim Eberth ist zur Behandlung der folgenden schweren Infektionen angezeigt, wenn diese durch bekannte oder sehr wahrscheinlich Cefotaxim-empfindliche Erreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Bakterielle Pneumonie.
- Komplizierte Infektionen der Nieren und der oberen Harnwege.
- Schwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes.
- Infektionen der Geschlechtsorgane hervorgerufen durch Gonokokken, insbesondere wenn Penicillin ohne Wirkung oder nicht geeignet ist.
- Infektionen des Bauchraumes (wie Peritonitis).
- Akute bakterielle Meningitis.
- Septische Infektion der Lungen, der Harnwege oder des Darms.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

FN 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cefotaxim Eberth kann als intravenöse Bolusinjektion, als intravenöse Infusion oder als intramuskuläre Injektion nach der Herstellung der Lösung entsprechend der unten aufgeführten Anleitung verabreicht werden.

Die Dosierung und die Art der Anwendung richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des auslösenden Erregers und dem Krankheitszustand des Patienten. Die Behandlung kann vor dem Vorliegen der Ergebnisse des Empfindlichkeitstests eingeleitet werden.

Mit Aminoglykosiden wirkt Cefotaxim Eberth synergistisch. Aminoglykoside und Cefotaxim dürfen nicht in der gleichen Spritze oder in der gleichen Infusionslösung gemischt werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (12 - 18 Jahre):

Üblicherweise ist die Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen 2 - 6 g täglich. Die tägliche Dosis soll auf 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden verteilt werden. Die Dosierung kann jedoch entsprechend der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Krankheitszustand des Patienten verändert werden.

Übliche Infektionen durch einen empfindlichen oder vermutlich empfindlichen Erreger: 1 g alle 12 Stunden entspricht einer täglichen Gesamtdosis von 2 g.

Infektionen durch verschiedene empfindliche oder vermutlich empfindliche oder mäßig empfindliche Erreger:

1 - 2 g alle 12 Stunden entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 2 - 4 g.

Schwere Infektionen durch nicht empfindliche Erreger oder bei nicht lokalisierbaren Infektionen: 2 - 3 g als Einzelgabe alle 6 - 8 Stunden bis zu einer täglichen Höchstdosis von 12 g.

Säuglinge ab 28 Tagen und Kinder bis zu 11 Jahren:

Die übliche Dosierung bei Säuglingen und Kindern < 50 kg ist 50 - 100 mg/kg/Tag verteilt auf 2 - 4 Dosen (alle 12 - 6 Stunden).

Bei sehr schweren Infektionen können bis zu 200 mg/kg/Tag verteilt auf 2 - 4 Dosen erforderlich sein.

Bei Kindern > 50 kg sollte die übliche Erwachsenenendosis gegeben werden, ohne die tägliche Höchstdosis von 12 g zu überschreiten.

Neugeborene (0 - 27 Tage):

Neugeborene von 0 - 7 Tagen (jeder Schweregrad): Die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg/kg/Tag verteilt auf 2 gleiche Dosen (alle 12 Stunden).

Neugeborene (8 - 27 Tage):

Die empfohlene Dosierung beträgt 150 mg/kg/Tag verteilt auf 3 gleiche Dosen (alle 8 Stunden).

Siehe auch nachstehend „Spezielle Dosierungsempfehlungen bei bakterieller Meningitis“.

Frühgeborene:

Die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg/kg/Tag verteilt auf 2 - 4 Dosen (alle 12 - 6 Stunden).

Diese Höchstdosis darf aufgrund der noch nicht vollkommen ausgereiften Nierenfunktion nicht überschritten werden.

Ältere:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, vorausgesetzt dass die Nieren- und Leberfunktionen normal sind.

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

Gonorrhö:

Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhö wird 0,5 g Cefotaxim Eberth als Einmaldosis (intramuskulär) verabreicht. Zur Behandlung komplizierter Infektionen sind bestehende offizielle Richtlinien zu berücksichtigen. Vor Therapiebeginn ist Syphilis auszuschließen.

Bakterielle Meningitis:

Bei Erwachsenen werden tägliche Dosen von 6 - 12 g verteilt auf gleiche Dosen alle 6 - 8 Stunden empfohlen.

Säuglinge und Kleinkinder (von 28 Tagen - 23 Monate) und Kinder (von 2 - 11 Jahren):

150 - 200 mg/kg/Tag verteilt auf gleiche Dosen alle 6 - 8 Stunden.

Neugeborene:

Neugeborene von 0 - 7 Tagen: 50 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (alle 12 Stunden).

Neugeborene von 8 - 27 Tagen: 50 mg/kg/Tag alle 8 Stunden.

Infektionen im Bauchraum:

Cefotaxim sollte in Kombination mit einem Antibiotikum, das wirksam gegen Anaerobier ist, in der Behandlung von Infektionen des Bauchraumes angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung mit Cefotaxim hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und variiert entsprechend der Ursache der Erkrankung. Die Verabreichung von Cefotaxim sollte bis zum Abklingen der Symptome oder bis zum Nachweis der bakteriellen Eradikation fortgesetzt werden. Bei Infektionen durch *Streptococcus pyogenes* ist eine Behandlung von mindestens 10 Tagen erforderlich (parenterale Therapie kann auf eine geeignete orale Therapie vor Ende der 10-tägigen Behandlungsdauer umgestellt werden).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 5 ml/min ist die Anfangsdosis identisch mit der empfohlenen üblichen Dosis, aber die Erhaltungsdosis sollte halbiert werden ohne die Dosierungshäufigkeit zu ändern.

Dialyse oder Peritonealdialyse:

Bei Patienten unter Hämodialyse und Peritonealdialyse ist eine intravenöse Injektion von 0,5 g - 2 g am Ende jeder Dialyse und danach alle 24 Stunden ausreichend um die meisten Infektionen wirksam zu behandeln. Cefotaxim wird durch Peritonealdialyse nicht eliminiert.

Septische Infektionen:

Bei Gram-negativen Erregern sollte eine Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die intramuskuläre Injektion ist außergewöhnlichen klinischen Situationen vorbehalten und sollte einer Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden! Es wird empfohlen, dass nicht mehr als 4 ml auf einer Seite injiziert werden. Wenn die tägliche Dosis 2 g Cefotaxim überschreitet oder wenn Cefotaxim häufiger als zweimal täglich injiziert wird, empfiehlt sich die intravenöse Anwendung.

Die intramuskuläre Injektion von Cefotaxim zubereitet mit Lidocain darf nicht an Kinder im ersten Lebensjahr verabreicht werden. Die Fachinformation des Lidocain-enthaltenen Arzneimittels sollte beachtet werden.

Um jegliches Risiko der Infektion zu vermeiden, muss die Herstellung der Infusion unter strengen aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Infusion sollte unmittelbar nach Herstellung der Lösung verabreicht werden.

Intravenöse Infusion:

Intravenöse Kurzinfusion: Nach der Zubereitung sollte die Lösung als intravenöse Infusion über 20 Minuten verabreicht werden.

Intravenöse Langzeitinfusion: Nach der Zubereitung sollte die Lösung als intravenöse Infusion über 50 - 60 Minuten verabreicht werden.

Intravenöse Injektion:

Nach der Herstellung ist die Injektion über einen Zeitraum von 3 - 5 Minuten zu verabreichen.

Während der Post-Marketing-Überwachung wurde bei sehr wenigen Patienten, die Cefotaxim als schnelle intravenöse Verabreichung über einen zentralen Venenkatheter erhielten, über mögliche lebensbedrohende Arrhythmien berichtet.

Intramuskuläre Injektion:

Die Lösung ist als tiefe intramuskuläre Injektion zu verabreichen. Lösungen, die Lidocain enthalten, dürfen nicht intravenös injiziert werden. Eine intravasale Injektion ist dabei zu vermeiden, da Lidocain bei intravasaler Gabe zu Unruhe, Tachykardie, Reizleitungsstörungen, Erbrechen und Krämpfe führen kann. Bei einer Tagesdosis von mehr als 2 g/Tag ist die intravenöse Verabreichung zu wählen. Bei schweren Infektionen wird die intramuskuläre Injektion nicht empfohlen.

Die folgende Tabelle zeigt das Verdünnungsvolumen für jede Durchstechflaschengröße:

Größe der Durchstechflasche	Art der Anwendung			
	Intravenöse Kurzinfusion	Intravenöse Langzeitinfusion	Intravenöse Injektion	Intramuskuläre Injektion
0,5 g	-	-	2 ml (250 mg/ml)	2 ml (250 mg/ml)
1 g	40 - 50 ml (25 mg - 20 mg/ml)	-	4 ml (250 mg/ml)	4 ml (250 mg/ml)
2 g	40 - 50 ml (50 mg - 40 mg/ml)	100 ml (20 mg/ml)	10 ml (200 mg/ml)	-

Für die Anleitung zur Herstellung des Produktes vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

FI 4.3

Gegenanzeigen

Cefotaxim ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cefotaxim oder andere Cephalosporine;
- mit früheren sofort einsetzenden und / oder schweren allergischen Kreuzreaktionen gegen jedes Beta-Laktam-Antibiotikum (z. B. Penicillin) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Anwendung von Arzneimittelformen, die Lidocain enthalten:

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Lidocain oder andere Lokal-Anästhetika vom Amid-Typ in der Anamnese
- Herzblock ohne Behandlung mit einem Herzschrittmacher
- Schwere Herzinsuffizienz
- Intravenöse Verabreichung
- Kleinkinder, jünger als 30 Monate

FK 4.4

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktionen

Es wurde über schwere, einschliesslich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die Cefotaxim erhielten, berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Sollten Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden und es müssen geeignete Massnahmen zur Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten, mit allergischen Reaktionen auf Penicillin oder auf andere Beta-Laktam-Antibiotika in der Anamnese ist besondere Vorsicht angezeigt, da Kreuzallergien auftreten können (siehe Abschnitt 4.3 für Kontraindikationen aufgrund bekannter Überempfindlichkeiten).

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft sonstiger Art (z. B. mit Heuschnupfen oder Asthma bronchiale) sollte Cefotaxim ebenfalls mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da in diesen Fällen das Risiko für schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist.

Schwere bullöse Reaktionen

Es wurde über schwere Fälle von bullösen Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom oder der toxischen epidermalen Nekrolyse bei der Anwendung von Cefotaxim berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden ihren Arzt auf Haut- und Schleimhautreaktionen aufmerksam zu machen, bevor die Therapie mit Cefotaxim fortgesetzt wird.

Erkrankung in Verbindung mit Clostridium difficile (z. B. pseudomembranöse Kolitis)

- Es liegen Berichte über das Auftreten von Erkrankungen in Verbindung mit *Clostridium difficile* (z. B. pseudomembranöse Kolitis) bei der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika vor. Bei Auftreten schwerer Durchfälle während oder nach der Verabreichung von Cefotaxim ist es deshalb wichtig an diese Diagnose zu denken. Wenn Durchfall auftritt, insbesondere wenn dieser schwer und / oder anhaltend ist, und während der Behandlung oder in den ersten Wochen nach der Behandlung auftritt, kann dies ein Symptom für eine Erkrankung in Verbindung mit *Clostridium difficile* sein. Diese

Erkrankungsform kann einen leichten bis lebensbedrohenden Schweregrad haben, wovon die schwerste Form die pseudomembranöse Kolitis ist.

- Das Vorhandensein von *C.-difficile*-Toxin ist zu überprüfen und bei Verdacht auf Kolitis ist die Behandlung mit Cefotaxim abzubrechen. Die Diagnose kann durch einen Toxinnachweis bestätigt werden und, falls klinisch erforderlich, ist eine Antibiotika-Therapie (z. B. orales Vancomycin oder Metronidazol) einzuleiten. Eine Erkrankung in Verbindung mit *Clostridium difficile* kann sich durch Fäkalstase verschlechtern. Die Verabreichung von Produkten, die die Peristaltik hemmen, muss vermieden werden.

Hämatologische Reaktionen

Da sich während der Behandlung mit Cefotaxim hämatologische Abnormitäten (Leukopenie, Neutropenie und seltener Knochenmarkversagen, Panzytopenie oder Agranulozytose) entwickeln können, soll bei einer Behandlungsdauer von mehr als 7 Tagen das Blutbild überwacht werden. Im Fall einer Neutropenie (< 1400 Neutrophile/mm³) ist die Behandlung abzusetzen.

Neurotoxizität / Enzephalopathie

Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können das Risiko des Patienten für das Auftreten von Enzephalopathien erhöhen, die z. B. mit Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseins- und Bewegungsstörungen einhergehen können. Dies gilt insbesondere bei Anwendung hoher Dosen, einer Überdosierung oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Patienten sind anzuhalten, bei Auftreten solcher Reaktionen unverzüglich einen Arzt zu konsultieren. Im Falle von auftretenden Krampfanfällen sind die üblichen Notfallmaßnahmen angezeigt und die Behandlung mit Cefotaxim Eberth ist nach Abwägung von Nutzen und Risiko gegebenenfalls zu beenden.

Asthma

Bei Patienten mit allergischer Diathese und Asthma ist Cefotaxim nur mit Vorsicht anzuwenden.

Superinfektion

Wie bei anderen Breitspektrum-Antibiotika kann eine längere Anwendung zu einer Überwucherung mit nicht-empfindlichen Erregern führen, was ein Absetzen der Behandlung erfordert. Beim Auftreten einer Superinfektion während der Behandlung und falls klinisch erforderlich ist eine spezifische antimikrobielle Therapie einzuleiten.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung entsprechend der Kreatinin-Clearance erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist angezeigt, wenn Cefotaxim zusammen mit Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Die Nierenfunktion muss bei diesen Patienten, bei Älteren und bei denen mit schon bestehender eingeschränkter Nierenfunktion überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Verabreichung

Aminoglykoside und Cefotaxim dürfen nicht in derselben Spritze oder in derselben Infusionsflüssigkeit gemischt werden.

Eine zu schnelle Infusionsgeschwindigkeit bei der Verabreichung von Cefotaxim kann potentiell lebensbedrohende Arrhythmien verursachen (siehe

Abschnitt 4.8). Die empfohlene Injektions- oder Infusionszeit muss eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Sorgfalt ist angezeigt um das Risiko einer Thrombophlebitis zu mindern. Die empfohlene Injektions- oder Infusionszeit muss eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intramuskulärer Verabreichung von Cefotaxim und Lidocain muss die Fachinformation des Lidocain-haltigen Arzneimittels beachtet werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Aufnahme von Natrium

Eine Durchstechflasche enthält 24 mg (1,04 mmol) Natrium. Dieses ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer / kochsalzarmer) Diät.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

Wie bei anderen Cephalosporinen kann der Coombs-Test unter Behandlung mit Cefotaxim positiv ausfallen. Dieses Phänomen kann auch die serologische Kreuzprobe beeinflussen.

Bei der Glucose-Bestimmung mit reduzierenden Substanzen (Benedict'sche und Fehling'sche Lösung oder mit Clinitest-Tabletten) kann es zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Dies lässt sich durch die Anwendung spezifischer Enzym-basierender Tests vermeiden (Glukoseoxidase-Methoden).

FM 4.5

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Urikosurika:

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt durch eine Hemmung der renalen Ausscheidung von Cefotaxim zu höheren und länger anhaltenden Konzentrationen von Cefotaxim. Probenecid interagiert mit Cefotaxim beim renalen tubulären Transfer, wobei Cefotaxim bis auf das 2-Fache der therapeutischen Dosis ansteigt und im Gegenzug die renale Ausscheidung auf die Hälfte der therapeutischen Dosis sinkt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Cefotaxim ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion notwendig. Dosisanpassungen sind nur bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Aminoglykosid-Antibiotika und Diuretika:

Die gleichzeitige Behandlung mit hohen Dosen von Cephalosporinen kann die nephrotoxische Wirkung von nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. Aminoglykosiden oder stark wirksamen Diuretika (z. B. Furosemid), verstärken. Die Überwachung der Nierenfunktion wird bei diesen Patienten dringend empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bakteriostatisch wirkende Antibiotika:

Cefotaxim sollte **nicht** mit bakteriostatisch wirkenden Antibiotika (z. B. Tetracycline, Erythromycin und Chloramphenicol) kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist.

FL 4.6

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Cefotaxim in der Schwangerschaft wurde nicht belegt.

Tierversuche haben keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Bezug auf die Reproduktionstoxizität gezeigt.

Es existieren keine adäquaten und kontrollierten Studien mit Schwangeren. Cefotaxim passiert die Plazenta. Cefotaxim sollte deshalb nur bei zwingender Indikation angewendet werden und wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Stillzeit:

Cefotaxim geht in die Muttermilch über.

Die Beeinträchtigung der physiologischen Darmflora des gestillten Säuglings kann zu Durchfall führen. Besiedelung durch Hefepilze und Sensibilisierung des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Behandlung für die stillende Mutter und des Stillens für das Kind muss zwischen der Möglichkeit des Abstillens und einem Absetzen der Behandlung abgewogen werden.

FQ 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Cefotaxim die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen direkt beeinflusst.

Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz können hohe Cefotaxim-Dosen Enzephalopathie (z. B. Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung, unnormale Bewegungen und Krämpfe) hervorrufen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Patienten sind deshalb anzuweisen beim Auftreten dieser Symptome kein Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

FJ 4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Superinfektion (siehe Abschnitt 4.4), z. B. orale oder vaginale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Granulozytopenie, Leukozytopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Knochenmarkversagen, Pancytopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Jarisch- Herxheimer- Reaktion ²	Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmen, anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalopathie ³ (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen				Tachykardie, Arrhythmie nach schneller Bolusgabe über einen zentralen Venenkatheter (ZVK)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Durchfall, Appetitlosigkeit	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Enterokolitis (auch hämorrhagisch), pseudomembranöse

				Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg von Leberenzymen (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT und / oder alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin ⁴	Hepatitis ¹ (evtl. mit Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Exantheme, Pruritus, Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akut generalisiertes pustulöses Exanthem (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkbeschwerden (z. B. Schwellungen)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Einschränkung der Nierenfunktion / Anstieg von Kreatinin und Harnstoff (insb. bei Komedikation mit Aminoglykosiden)	Akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, bei i.m.-Gabe: Induration		Fieber, entzündliche Reaktionen an der Verabreichungsstelle einschließlich Phlebitis / Thrombophlebitis	Hitzegefühl und Erbrechen bei rascher i.v.-Injektion, bei i.m.-Injektionen (wenn das Lösungsmittel Lidocain enthält): systemische Reaktionen auf Lidocain

¹ Post-marketing-Erfahrungen

² Während der ersten Tage der Behandlung von Spirochäten-Infektionen (z. B. Borreliose) kann sich eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden entwickeln. Nach mehrwöchiger Behandlung von Borreliose wurde über das Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Symptome berichtet: Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost, Leukopenie, Leberenzym erhöhungen, Atembeschwerden, Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden. Diese Erscheinungen entsprechen zum Teil den Symptomen der Grundkrankheit der behandelten Patienten.

³ Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können das Risiko des Patienten für das Auftreten von Enzephalopathien erhöhen, die z. B. mit zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien, Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseins- und Bewegungsstörungen einhergehen können, insbesondere im Fall hoher Dosen, einer Überdosierung oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

⁴ Der Leberenzym- bzw. Bilirubinanstieg kann selten das Zweifache des oberen Normwertes überschreiten und deutet auf verschiedene Formen von Leberschädigungen (gewöhnlich cholestatisch, zumeist asymptomatisch) hin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

FO 4.9

Überdosierung

Symptome:

Fälle akuter Intoxikation mit Cefotaxim sind nicht bekannt. Die Symptome einer Überdosierung entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Im Falle einer Überdosis (insbesondere bei Niereninsuffizienz) besteht das Risiko einer reversiblen Enzephalopathie.

Behandlung:

Im Fall einer Überdosierung ist die Behandlung mit Cefotaxim abubrechen und eine unterstützende Behandlung, die Maßnahmen zur Beschleunigung der Elimination und eine symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen (z. B. Krämpfe) beinhaltet, einzuleiten.

Cefotaxim ist hämodialysierbar. Hämodialyse ist bei toxischen Reaktionen oder eingeschränkter Nierenfunktion möglich. Cefotaxim wird durch Peritonealdialyse nicht eliminiert. Ein Antidot existiert nicht.

FF 5. Pharmakologische Eigenschaften

F1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Cefotaxim ist ein parenterales Beta-Laktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine.

ATC-Code: J01DD01

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Cefotaxim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefotaxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefotaxim kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalaktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Betalaktamase und *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefotaxim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefotaxim verantwortlich.

- Unzureichende Penetration von Cefotaxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefotaxim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Cefotaxim besteht mit Ceftriaxon sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

Die Testung von Cefotaxim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
Grenzwerte (v. 9.0, gültig ab 01.01.2019):

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{HE 1)}	— ¹⁾	— ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte ^{3)*)}	≤ 1 mg/l ³⁾	> 2 mg/l ³⁾

HE = hohe Exposition / hohe Dosis nur für *S. aureus* (hohe Dosis von mindestens 3 x 2 g iv)

1) Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin abgeleitet. Methicillin (Cefoxitin) -resistente Staphylokokken werden unabhängig von den Testergebnissen als resistent bewertet

2) Die Empfindlichkeit der *Streptococcus*-Gruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin abgeleitet.

3) Die Grenzwerte beziehen sich auf eine tägliche intravenöse Dosis von 3 x 1 g und eine hohe Dosis von mindestens 3 x 2 g.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefotaxim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- % Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.
- ³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

F2 5.2

Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cefotaxim ist für die parenterale Anwendung vorgesehen. Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 1 g Cefotaxim betragen die mittleren Spitzenkonzentrationen nach 5 Minuten etwa 81 – 102 mg/l, nach 15 Minuten 46 mg/l und nach einer 2 g Dosis liegen sie nach 8 Minuten bei etwa 167 – 214 mg/l. Nach intramuskulärer Injektion von 1 g werden mittlere Spitzenkonzentrationen von etwa 20 mg/l innerhalb von 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Cefotaxim dringt gut in verschiedene Kompartimente ein. Therapeutisch wirksame Spiegel, die über der minimalen Hemmkonzentration der üblichen Erreger liegen, werden rasch erreicht.

Die Konzentration von Cefotaxim in der Cerebrospinalflüssigkeit ist bei nicht entzündeten Hirnhäuten gering, aber Cefotaxim passiert gewöhnlich die Blut-Hirn-Schranke und erreicht Spiegel oberhalb der MHK der allgemein empfindlichen Pathogene, wenn die Hirnhäute entzündet sind (3 - 30 µg/ml). Nach Gaben von 1 oder 2 g werden im eitrigen Sputum, in den Bronchialsekreten und in der Pleuralflüssigkeit Cefotaxim-Konzentrationen erreicht (0,2 - 5,4 µg/ml), die eine Hemmwirkung auf die meisten Gram-negativen Bakterien haben. Konzentrationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksam sind gegen die meisten empfindlichen Organismen, werden außerdem nach therapeutischen Dosen in den weiblichen Geschlechtsorganen, im Ausfluss von Mittelohrentzündungen, im Prostatagewebe, in der Interstitialflüssigkeit, der Peritonealflüssigkeit und der Gallenblasenwand erreicht. Hohe Konzentrationen von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim werden in der Galle erreicht. Cefotaxim passiert die Plazentaschranke und erreicht hohe Konzentrationen in fetalen Körperflüssigkeiten und Geweben (bis zu 6 mg/kg). Cefotaxim geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (Konzentrationen in der Muttermilch: 0,4 mg/l nach 2 g).

Die Plasmaproteinbindung von Cefotaxim beträgt etwa 25 – 40 %.

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Cefotaxim liegt nach einer intravenösen Infusion von 1 g über 30 Minuten bei 21 - 37 l.

Biotransformation

Cefotaxim wird beim Menschen in beträchtlichem Umfang metabolisiert. Ungefähr 15 - 25 % einer parenteralen Dosis werden zu O-Desacetyl-Cefotaxim metabolisiert. Der Metabolit besitzt ebenfalls antibakterielle Wirksamkeit.

Neben O-Desacetyl-Cefotaxim finden sich noch zwei inaktive Lactone. Aus O-Desacetyl-Cefotaxim entsteht ein Lacton als kurzlebiges Intermediärprodukt, das weder im Urin noch im Plasma nachgewiesen werden kann, weil es einer raschen Umwandlung in Stereoisomere des ringoffenen (Beta-Laktamring) Lactons unterliegt. Diese werden ebenfalls im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Elimination von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim erfolgt überwiegend über die Nieren. Nur ein kleiner Anteil des Cefotaxims (ca. 2 %) wird mit der Galle ausgeschieden.

Im 6-Stunden-Sammelurin wurden 40 – 60 % einer verabreichten Cefotaxim-Dosis in unveränderter Form und ca. 20 % als O-Desacetyl-Cefotaxim wiedergefunden. Nach i.v.-Gabe von radioaktiv markiertem Cefotaxim wurden mehr als 80 % im Urin wieder gefunden; davon waren 50 – 60 % unverändertes Cefotaxim und der Rest enthielt 3 Metabolite.

Die totale Clearance von Cefotaxim beträgt 240 – 390 ml/min und die renale Clearance 130 – 150 ml/min.

Die Serumhalbwertszeiten von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim betragen normalerweise ca. 50 – 80 Minuten bzw. 90 Minuten. Bei älteren Patienten beträgt die Serumhalbwertszeit 120 – 150 Minuten.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 3 – 10 ml/min) kann die Serumhalbwertszeit von Cefotaxim auf 2,5 – 10 Stunden verlängert sein.

Nach intravenöser Gabe von 1 g oder intramuskulärer Gabe von 0,5 g Cefotaxim für die Dauer von 10 oder 14 Tagen gibt es keine Akkumulation.

Beim Neugeborenen wird die Pharmakokinetik beeinflusst durch das Gestationsalter und das chronologische Alter; die Halbwertszeit wird bei Frühgeborenen und gleichaltrigen Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht verlängert.

F3 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Cefotaxim ist sehr gering. Je nach Tierart ist die LD₅₀ nach i.v.-Gabe im Tierversuch unterschiedlich. Bei Maus und Ratte beträgt sie 9 - 11 g/kg Körpergewicht. Bei subkutaner Applikation liegen die LD₅₀-Werte für 7 Tage alte Mäuse und Ratten bei 6,1 - 7,4 g/kg Körpergewicht und bei weiblichen Mäusen bei 18,7 g/kg Körpergewicht.

Mutagenes Potential

In-vivo-Untersuchungen am Knochenmark von Ratten und Mäusen ergaben für Cefotaxim keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Reproduktionstoxizität

Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach intravenöser Gabe von 1 g Cefotaxim unter der Geburt wurden im Nabelschnurserum in den ersten 90 Minuten *post applicationem* Werte von 14 µg/ml gemessen, die bis zum Ende der zweiten

Stunde *post applicationem* auf ca. 2,5 µg/ml abfielen. In der Amnionflüssigkeit wurden 6,9 µg/ml als höchste Konzentrationen nach 3 - 4 Stunden gemessen, dieser Wert überschreitet die MHK für die meisten Gram-negativen Erreger.

Tierexperimentelle Studien an Maus und Ratte gaben keine Hinweise auf fruchtschädigende Eigenschaften von Cefotaxim. Die Fertilität der exponierten Tiere war nicht beeinträchtigt.

FR 6. Pharmazeutische Angaben

F7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

FS 6.2 Inkompatibilitäten

Cefotaxim sollte nicht mit anderen Antibiotika in derselben Spritze oder in derselben Infusionsflüssigkeit gemischt werden. Dies gilt besonders für Aminoglykoside. Wenn sowohl Cefotaxim als auch Aminoglykoside verabreicht werden sollen, müssen diese Arzneimittel an getrennten Stellen verabreicht werden. Cefotaxim sollte nicht in Lösungen mit einem pH-Wert von mehr als 7,5, wie z. B. Natriumbicarbonat, aufgelöst werden.

FT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Herstellung der Lösung beträgt die chemische und physikalische Stabilität 24 Stunden bei 4 °C und 12 Stunden bei 25 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verbraucht werden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen bis zum Gebrauch verantwortlich und diese beträgt normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 - 8 °C, es sei denn, dass die Herstellung und Auflösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

FX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinsichtlich Dauer der Haltbarkeit der hergestellten Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

FY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas (Typ II oder III, nominaler Inhalt 15 ml) mit einem Halobutyl-Gummistopfen versiegelt durch eine Flip-off-Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:
1, 5, 10 und 50 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

F4 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Erforderliche Dosierungsempfehlungen – siehe Abschnitt 4.2

Kompatibilität:

Cefotaxim Eberth ist kompatibel mit:

Natriumchlorid 0,9 %; Dextrose 5 % oder 10 %; Ringer-Laktat; Lidocainlösung 1 %.

- Bei Herstellung der Lösung muss aseptische Technik verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung muss sofort verabreicht werden.
- Nicht verwendete Lösung ist zu vernichten.

Intramuskuläre Injektion:

Cefotaxim Eberth 0,5 g wird in 2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.

Um Schmerzen bei der Injektion zu vermeiden, kann Cefotaxim Eberth 0,5 g in 2 ml 1 % Lidocainhydrochlorid-Injektionslösung aufgelöst werden (nur für Erwachsene).

Tabelle für die Rekonstitution / Anwendung (**intramuskuläre** Injektion):

Größe der Durchstechflasche	Hinzuzufügende Verdünnungsmenge	Ungefähres zur Verfügung stehendes Volumen	Ungefähres Verdrängungsvolumen
500 mg	2 ml	2,2 ml	0,2 ml

Intravenöse Injektion:

Cefotaxim Eberth 0,5 g wird in 2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.

Tabelle für die Rekonstitution / Anwendung (**intravenöse** Injektion):

Größe der Durchstechflasche	Hinzuzufügende Verdünnungsmenge	Ungefähres zur Verfügung stehendes Volumen	Ungefähres Verdrängungsvolumen
500 mg	2 ml	2,2 ml	0,2 ml

Zur Haltbarkeit und Aufbewahrung nach der Herstellung, siehe Abschnitt 6.3.

Nach der Herstellung muss die Lösung klar und schwach gelb bis bräunlich-gelb sein. Sie darf bei sichtbaren Partikeln nicht angewendet werden. Nur zur einmaligen Anwendung.

- FZ 7. Inhaber der Zulassung
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de
- F5 8. Zulassungsnummer
80067.00.00
- F6 9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung
15.09.2011 / 26.10.2016
- F10 10. Stand der Information
Februar 2024
- F11 11. Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig