

Cefotaxim-saar 1 g



ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefotaxim-saar 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefotaxim-Natrium entsprechend 1 g Cefotaxim.

Jede Durchstechflasche enthält 2,1 mmol (oder 48 mg) Natrium pro 1000 mg Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Weißes bis leicht gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefotaxim wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten schwerwiegenden Infektionen, die bekanntermaßen bzw. mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Cefotaxim-sensitive Bakterien verursacht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Bakterielle Pneumonie.
- Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis
- Schwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Infektionen der Genitalien, einschließlich Gonorrhoe
- Intra-abdominelle Infektionen (wie beispielsweise Peritonitis)
- Bakterielle Meningitis
- Endokarditis
- Borreliose

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Assoziation mit einer der o.g. Infektionen steht oder für die ein Verdacht auf Assoziation mit diesen besteht.

Perioperative Prophylaxe. Für chirurgische Operationen, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko mit anaeroben Organismen besteht, z.B. bei kolorektaler Chirurgie, wird eine Kombinationstherapie mit einem geeigneten, gegen anaerobe Bakterien wirkenden, Medikament empfohlen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Cefotaxim kann nach Zubereitung der Lösung durch intravenöse Bolus-Injektion, intravenöse Infusion oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Dosierung und Art der Anwendung sollten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit der Erreger sowie dem Zustand des Patienten richten. Die Therapie kann begonnen werden, bevor die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen vorliegen.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die übliche Dosierung für Erwachsene und Jugendliche beträgt 2 - 6 g Cefotaxim täglich. Die tägliche Dosis sollte getrennt in zwei Einzeldosen alle 12 Stunden verabreicht werden.

- Gewöhnliche Infektionen in Anwesenheit (oder Verdacht auf Anwesenheit) von sensitiven Bakterien: 1 g alle 12 Stunden.
- Infektionen in Anwesenheit (oder Verdacht auf Anwesenheit) mehrerer empfindlicher oder mäßig empfindlicher Bakterien: 1 - 2 g alle 12 Stunden.
- Schwerwiegende Infektionen oder Infektionen, die nicht lokalisiert werden können: 2 - 3 g als Einzeldosis alle 6 bis 8 Stunden (tägliche Höchstdosis: 12 g).

Bei schwerwiegenden Infektionen ist eine Kombinationstherapie mit Cefotaxim und anderen Antibiotika angezeigt.

Neugeborene (0 - 28 Tage), Kleinkinder und Kinder bis zu 12 Jahren

Abhängig vom Schweregrad der Infektion: 50-100-150 mg/kg/Tag, alle 12 - 6 Stunden.

Im Falle lebensbedrohlicher Situationen kann die tägliche Dosis auf 200 mg/kg/Tag gesteigert werden, unter sorgfältiger Beobachtung der Nierenfunktion, insbesondere die ersten 0 - 7 Tage nach der Geburt aufgrund der dann noch nicht vollständig ausgebildeten Nierenfunktion.

Frühgeburten

Die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg/kg/Tag, verabreicht in 2 bis 4 Einzeldosen (alle 12 bis 6 Stunden). Diese Höchstdosis sollte in Hinblick auf die noch nicht vollständig ausgebildete

Nierenfunktion nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

Normale Nieren- und Leberfunktion vorausgesetzt, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Gonorrhoe

Bei Gonorrhoe genügt eine Einzelinjektion (intramuskulär oder intravenös) von 0,5 - 1 g Cefotaxim. Bei komplizierten Infektionen sollten die verfügbaren offiziellen Richtlinien berücksichtigt werden. Syphilis sollte vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden.

Bakterielle Meningitis

Erwachsene: täglich 9 - 12 g Cefotaxim, verabreicht in gleich großen Dosen alle 6 - 8 Stunden (3 g 3-4mal täglich).

Kinder: 150 - 200 mg/kg/Tag, verabreicht in gleich großen Dosen alle 6 - 8 Stunden.

Neugeborene: 0 - 7 Tage: 50 mg/kg alle 12 Stunden, 7 - 28 Tage: 50 mg/kg alle 8 Stunden.

Perioperative Prophylaxe

1 bis 2 g als Einzeldosis so kurz vor Operationsbeginn wie möglich. In Fällen, bei denen die Operation eine Dauer von 90 Minuten überschreitet, sollte eine zusätzliche Dosis des prophylaktischen Antibiotikums verabreicht werden.

Intra-abdominelle Infektionen

Intra-abdominelle Infektionen sollten mit Cefotaxim in Kombination mit anderen, gegen anaerobe Bakterien wirkenden Antibiotika behandelt werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 5 ml/min ist die Erstdosis entsprechend der empfohlenen üblichen Dosis, aber die Erhaltungsdosis sollte um die Hälfte reduziert werden, ohne die Häufigkeit der Dosisgabe zu ändern. Zur Bestimmung der benötigten Dosis können Blutuntersuchungen durchgeführt werden.

Dosierung bei Dialyse oder Peritonealdialyse

Bei Haemo- und Peritonealdialysepatienten ist eine intravenöse Injektion von 0,5 - 2 g, die am Ende jeder Dialysebehandlung verabreicht und alle 24 Stunden wiederholt wird, ausreichend,

Cefotaxim-saar 1 g



um die meisten Infektionen wirksam zu behandeln.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung mit Cefotaxim richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und variiert je nach bakteriologischer Entwicklung. Die Behandlung mit Cefotaxim sollte weitergeführt werden bis die Symptome abgeklungen sind oder ein Nachweis der Keimeradikation erreicht wurde. Eine Behandlung über mindestens 10 Tage ist erforderlich bei von *Streptococcus pyogenes* verursachten Infektionen (ein Wechsel von der parentalen Anwendung zu einer adäquaten oralen Anwendung kann vor Ablauf der 10 Tage erfolgen).

Art der Anwendung

Intravenöse Infusion

Um jegliches Risiko einer Infektion auszuschließen, sollte die Rekonstitution der Infusionslösung unter strikter Einhaltung aseptischer Vorsichtsmaßnahmen erfolgen. Verzögern Sie nicht die Infusion nach abgeschlossener Rekonstitution der Lösung.

Für die Kurzzeit-Infusion: Nach Rekonstitution sollte die Lösung über einen Zeitraum von 20 Minuten verabreicht werden.

Für die langsame intravenöse Infusion: Nach Rekonstitution sollte die Lösung über einen Zeitraum von 50 bis 60 Minuten verabreicht werden.

Intravenöse Injektion

Für intermittierende i.v.-Injektionen muss die Lösung über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten injiziert werden. Beobachtungen seit der Markteinführung zeigen, dass bei sehr wenigen Patienten, die eine rasche intravenöse Verabreichung von Cefotaxim durch den Zentralvenenkatheter erhielten, potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftraten.

Intramuskuläre Injektion

Die intramuskuläre Anwendung ist beschränkt auf besondere klinische Befunde (z. B. Gonorrhoe). Sie ist nicht bei schwerwiegenden Infektionen indiziert und muss einer Risiko-Nutzen-Bewertung unterzogen werden. Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 ml unilateral zu injizieren.

Liegt die tägliche Dosis über 2 g Cefotaxim oder wenn Cefotaxim häufiger als 2mal am Tag injiziert wird, wird die intravenöse Anwendung empfohlen. Im Fall schwerwiegender Infektionen ist

eine intramuskuläre Injektion nicht empfehlenswert.

Die Lösung sollte durch tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Lösungen mit Lidocain dürfen nicht intravenös verabreicht werden. Mit Lidocain rekonstituiertes Cefotaxim sollte nicht bei Kindern im ersten Lebensjahr angewendet werden. Die Fachinformation des verwendeten lidocainhaltigen Arzneimittels muss beachtet werden.

Für Angaben zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor Anwendung siehe Abschnitt 6.6. Cefotaxim und Aminoglykoside sollten nicht in derselben Spritze oder Perfusionsflüssigkeit vermischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte, plötzliche und/oder schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Penicillin oder anderen Betalaktam-Antibiotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Antibiotika kann die Verwendung von Cefotaxim, vor allem über längere Zeit, zu einer Überbesiedelung mit nicht empfindlichen Erregern führen. Wiederholte Evaluierung des Zustandes des Patienten ist unerlässlich. Wenn eine Superinfektion während der Behandlung auftritt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

- Anaphylaktische Reaktionen
Bei Patienten, die Cefotaxim erhielten, wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung abgebrochen werden.
Da eine Kreuzallergie zwischen Penicillin und den Cephalosporinen besteht, sollte die Anwendung der letzteren bei Patienten mit Penicillinüberempfindlichkeit mit Sorgfalt erfolgen (für Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.3).
- Schwere Hautreaktionen
Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCARs), einschließlich Fällen von akuter

generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Cefotaxim berichtet.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen hingewiesen werden.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, ist die Behandlung mit Cefotaxim umgehend abzubrechen. Wenn der Patient unter Anwendung von Cefotaxim eine AGEP, ein SJS, eine TEN oder ein DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cefotaxim nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft abgesetzt bleiben. Bei Kindern kann das Auftreten eines Hautausschlags mit der zugrunde liegenden Infektion oder einem alternativen infektiösen Prozess verwechselt werden, daher sollten Ärzte die Möglichkeit einer Reaktion auf Cefotaxim bei Kindern in Erwägung ziehen, bei denen während der Behandlung mit Cefotaxim Ausschlag- und Fiebersymptome auftreten.

- Mit *Clostridium difficile* assoziierte Erkrankungen (z.B. pseudomembranöse Kolitis)
Diarrhoe, im Besonderen schwerwiegende und/oder andauernde, die während der Behandlung oder in den ersten Wochen nach der Behandlung auftritt, kann auf *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD) hindeuten. Der Schweregrad von CDAD reicht von leicht bis lebensbedrohlich und die schwerwiegendste Form bildet die pseudomembranöse Kolitis.
Die Diagnose dieser seltenen aber möglicherweise tödlich verlaufenden Erkrankung kann durch Endoskopie und/oder Histologie bestätigt werden.

An diese Diagnose muss bei Patienten gedacht werden, bei denen während oder unmittelbar nach der

Cefotaxim-saar 1 g



Behandlung mit Cefotaxim Durchfälle auftreten.

Wenn eine Diagnose einer pseudomembranösen Kolitis vermutet wird, sollte die Einnahme von Cefotaxim sofort abgebrochen werden und eine geeignete spezifische Antibiotika-Therapie sollte unverzüglich begonnen werden. *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe kann durch Verstopfung begünstigt werden.

Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

- **Hämatologische Reaktionen**
Leukopenie, Neutropenie, und, seltener, Agranulozytose können während der Behandlung mit Cefotaxim auftreten, vor allem wenn sich die Einnahme über einen längeren Zeitraum erstreckt. Bei Behandlungsdauer von mehr als 7 - 10 Tagen, sollte der Anteil der weißen Blutkörperchen beobachtet und die Behandlung im Falle einer Neutropenie abgebrochen werden. Es wurden einige Fälle von Eosinophilie und Thrombozytopenie berichtet, die sich nach Abbruch der Behandlung schnell zurückbildeten. Fälle von hämolytischer Anämie wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
- **Patienten mit Niereninsuffizienz**
Die Dosis sollte gemäß der berechneten Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Vorsicht ist geboten, wenn Cefotaxim zusammen mit Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten, älteren Patienten und Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion beobachtet werden.
- **Neurotoxizität**
Hohe Dosen von β -Lactam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können, vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu einer Enzephalopathie führen (z.B. Beeinträchtigung des Bewusstseins, anormale Bewegungen und Krämpfe) (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angehalten werden, sofort vor Weiterführung der Behandlung ihren Arzt zu kontaktieren, sollten solche Reaktionen auftreten.

- Der Gebrauch von Cefotaxim für die Behandlung von Endokarditis sollte auf Patienten beschränkt werden, die eine Penicillin-Allergie haben (nicht Typ I). In Hinblick auf sein eingeschränktes antibakterielles Spektrum sollte Cefotaxim in Kombination mit anderen geeigneten antibakteriellen Wirkstoffen eingesetzt werden.

- **Vorsichtsmaßnahmen bei Verabreichung**

Seit der Markteinführung wurde bei sehr wenigen Patienten, die eine rasche intravenöse Verabreichung von Cefotaxim durch den Zentralvenenkatheter erhielten, über potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen berichtet. Die empfohlene Dauer für Injektion oder Infusion sollte eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

- **Beeinträchtigung von labor diagnostischen Untersuchungen**
Wie bei anderen Cephalosporinen wurde bei einigen Patienten, die mit Cefotaxim behandelt wurden, die Entwicklung eines positiven Coombs-Tests festgestellt. Dieses Phänomen kann sich störend auf eine Kreuzblutuntersuchung auswirken.

Urin Glucose-Tests mit nicht-spezifischen Reduktionsmitteln können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Dieses Phänomen tritt nicht auf, wenn eine Glucose-Oxidase spezifische Methode verwendet wird.

Dieses Arzneimittel enthält 2,1 mmol (oder 48 mg) Natrium pro 1000 mg-Dosis, entsprechend 2,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies sollte bei Patienten, die eine kontrollierte Natrium-Diät durchführen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- **Urikosurika:** Probenecid beeinträchtigt den renalen tubulären Transfer von Cefotaxim, wodurch 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 4.4 und 4.2).

- **Aminoglykoside, Diuretika:** Wie bei anderen Cephalosporinen der Fall, kann Cefotaxim die nephrotoxische Wirkung von nephrotoxischen Arzneimitteln wie den Aminoglykosiden oder starken Diuretika (z. B. Furosemid) verstärken. Die Nierenfunktion muss beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- **Bakteriostatische Antibiotika:** Cefotaxim-saar sollte nicht in Kombination mit bakteriostatischen Antibiotika (z.B. Tetracycline, Erythromycin und Chloramphenicol) eingenommen werden, da eine antagonistische Wirkung auftreten kann.
- **Andere Wechselwirkungen:** Wie bei anderen Cephalosporinen wurde bei einigen Patienten, die mit Cefotaxim behandelt wurden, die Entwicklung eines positiven Coombs-Tests festgestellt. Dieses Phänomen kann sich störend auf eine Kreuzblutuntersuchung auswirken. Eine falsch-positive Reaktion gegenüber Glukose kann bei Reduktion des Wirkstoffes (z.B. Fehlinglösung) auftreten, aber nicht bei Verwendung spezifischer auf Enzymen basierender Tests (Glucose-Oxidase-Verfahren).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Cefotaxim während der Schwangerschaft wurde noch nicht am Menschen erprobt.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität schließen. Es gibt jedoch keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Cefotaxim passiert die Plazentaschranke. Daher sollte Cefotaxim nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der therapeutische Nutzen überwiegt gegenüber einem potentiellen Risiko.

Stillzeit

Cefotaxim wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Auswirkungen auf die physiologische Darmflora des gestillten Säuglings, welche zu Durchfall, Besiedlung durch

Cefotaxim-saar 1 g



hefeartige Pilze und Sensibilisierung des Säuglings führen, können nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Cefotaxim zu unterbrechen ist, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind als auch des Nutzens der Therapie für die Frau.

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

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

Hohe Dosen Cefotaxim können, vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu einer Enzephalopathie führen (z.B. Beeinträchtigung des Bewusstseins, anormale Bewegungen und Krämpfe) (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angehalten werden, nicht zu fahren oder Maschinen zu bedienen wenn eines dieser Symptome auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Superinfektion (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems		Jarisch-Herxheimer-Reaktionen	Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock.
Erkrankungen des Nervensystems		Krämpfe (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Enzephalopathie (z.B. Beeinträchtigung des Bewusstseins, anormale Bewegungen) (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen			Arrhythmie in Folge einer schnellen Bolusinfusion in den Zentralvenenkatheter
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT, und / oder alkalische Phosphatase) und/oder des Bilirubins	Hepatitis* (manchmal mit Gelbsucht)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschläge, Pruritus und Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Abnahme der Nierenfunktion / Erhöhung des Serumkreatinins (insbesondere wenn zusammen mit Aminoglykosiden verordnet)	Interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bei IM-Formulierungen: Schmerzen an der Injektionsstelle	Fieber, entzündliche Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Phlebitis / Thrombophlebitis	Für IM-Formulierungen (da das Lösungsmittel Lidocain enthält): Systemische Reaktionen auf Lidocain

Cefotaxim-saar 1 g



Jarisch-Herxheimer-Reaktionen

Bei Behandlung von Borreliose kann sich während der ersten Tage eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion entwickeln.

Das Auftreten einer oder mehrerer der folgenden Symptome bei mehrere Wochen andauernder Behandlung von Borreliose wurde berichtet:

Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Leukopenie, Anstieg der Leberenzyme, Atembeschwerden, Gelenkbeschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT, und / oder alkalische Phosphatase) und/oder des Bilirubins wurden beobachtet. Diese Laboranomalien können in seltenen Fällen die obere Grenze des normalen Bereichs um das Zweifache übersteigen und Zeichen einer Leberschädigung hervorrufen, normalerweise cholestatisch und meistens asymptomatisch.

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.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung können in hohem Maße mit dem Nebenwirkungsprofil übereinstimmen.

Es besteht das Risiko einer reversiblen Enzephalopathie wenn hohe Dosen β -Laktam Antibiotika wie Cefotaxim verabreicht werden.

Im Falle einer Überdosierung, muss die Einnahme von Cefotaxim unterbrochen und eine unterstützende Behandlung, die Maßnahmen zur beschleunigten Elimination sowie symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen (z.B. Krämpfe) mit einschließt, muss eingeleitet werden.

Es existiert kein spezifischen Gegenmittel. Der Serumspiegel von Cefotaxim kann mittels Hämodialyse und Peritonealdialyse gesenkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der 3. Generation, ATC-Code: J01DD01

Wirkmechanismus

Die bakterielle Aktivität von Cefotaxim resultiert aus der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (während der Wachstumsphase), verursacht durch die Hemmung Penicillin-bindender Proteine (PBPs) wie den Transpeptidasen.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegen Cefotaxim kann durch folgende Mechanismen verursacht werden:

- Inaktivierung durch β -Laktamasen. Cefotaxim kann durch bestimmte β -Laktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL), die in Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* gefunden werden können, oder durch chromosomal codierte indu-

zierbare oder konstitutive β -Laktamasen des AmpC-Typs, die in *Enterobacter cloacae* gefunden werden können. Deshalb sollten von Bakterien mit induzierbaren, chromosomal codierten AmpC- β -Laktamasen verursachte Infektionen, selbst im Falle einer bewiesenen *in-vitro*-Empfindlichkeit, aufgrund des Risikos der Selektion von Mutanten mit konstitutiver, dereprimierter AmpC- β -Lactamase-Expression nicht mit Cefotaxim behandelt werden.

- Verminderte Affinität von PBPs für Cefotaxim. Die erworbene Resistenz von Pneumokokken und anderen Streptokokken wird durch Modifikationen bereits existierender PBPs als Folge eines Mutationsprozesses verursacht. Im Gegensatz dazu ist im Falle eines Methicillin-(Oxacillin-) resistenten *Staphylococcus* die Bildung eines zusätzlichen PBP mit reduzierter Affinität zu Cefotaxim für die Resistenz verantwortlich.
- Unzureichende Penetration der äußeren Zellmembran von Gram-negativen Bakterien durch Cefotaxim, so dass die Hemmung der PBPs unzureichend ist.
- Die Gegenwart von Transportmechanismen (Effluxpumpen), die in der Lage sind, aktiv Cefotaxim aus der Zelle zu transportieren. Eine vollständige Kreuzresistenz von Cefotaxim tritt mit Ceftriaxon und teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen auf.

Grenzwerte

Die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration wurden für empfindliche und resistente festgelegt: Grenzwerte EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (01.01.2019):

Erreger	Sensitiv	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{HE}	Hinweis ¹	Hinweis ¹
<i>Streptococcus</i> (Gruppe A,B,C und G)	Hinweis ²	Hinweis ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der Viridans-Gruppe	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125$ mg/l	$> 0,125$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,125$ mg/l	$> 0,125$ mg/l

Cefotaxim-saar 1 g



<i>Neisseria meningitidis</i> ³	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
PK/PD (Nicht speziesspezifische) Grenzwerte	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

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

- Die Sensibilität von Staphylokokken gegenüber Cefotaxim ist abgeleitet von der Sensibilität gegenüber Cefoxitin, außer Cefixim, Ceftazidim, Ceftazidim-Avibactam, Ceftibuten und Ceftozolan-Tazobactam, die keine Grenzwerte aufweisen und nicht bei Staphylokokken-Infektionen eingesetzt werden sollten.
- Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen ist abgeleitet von deren Benzylpenicillin-Sensibilität.
- Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht berichtet. Das Testergebnis für die Identifizierung und antimikrobielle Empfindlichkeit eines solchen Isolats muss bestätigt und das Isolat an ein Referenzlabor geschickt werden.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren und lokale Informationen über die Resistenzlage sind wünschenswert, vor allem bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefotaxim in Frage gestellt werden kann, sollte ein Experte zu Rate gezogen werden bzgl. der Therapiewahl. Besonders bei schweren Infektionen oder Therapieversagen sollte eine mikrobiologische Diagnostik einschließlich Verifizierung der Erreger und ihrer Sensitivität angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (einschließlich Penicillin-resistenter Stämme) <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negative Aerobier: <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> [%]
Mikroorganismen, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Gram-positive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gram-negative Aerobier: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{##%} <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobier: <i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
Gram-positive Aerobier: <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Gram-negative Aerobier: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobier: <i>Clostridium difficile</i>

Cefotaxim-saar 1 g



Andere:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.
Treponema pallidum

* In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei > 50 %.

In Intensivstationen beträgt die Resistenzrate 10 %.

% Stämme, die β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) produzieren sind immer resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Cefotaxim-saar wird parenteral verabreicht. Die mittleren Höchstkonzentrationen 5 Minuten nach intravenöser Verabreichung liegt bei etwa 81-102 mg/l nach einer 1 g-Dosis Cefotaxim und bei etwa 167-214 mg/l 8 Minuten nach einer 2 g-Dosis. Intramuskuläre Injektion erbringt mittlere Plasmahöchstkonzentrationen von 20 mg/l innerhalb von 30 Minuten nach einer 1 g-Dosis.

Verteilung

Cefotaxim verteilt sich gut in verschiedene Gewebe. Ein therapeutischer Wirkstoffspiegel, der die minimalen Hemmkonzentrationen für bekannte Erreger übersteigt, kann äußerst schnell erreicht werden. Zerebrospinalflüssigkeitskonzentrationen sind niedrig, wenn keine Entzündung der Meningen vorliegt, aber Cefotaxim passiert normalerweise die Blut-Hirn-Schranke in Konzentrationen oberhalb der MHK der empfindlichen Erreger bei Entzündung der Meningen (3 - 30 µg/ml). Cefotaxim-Konzentrationen (0,2-5,4 µg/ml), die sich hemmend auf die meisten gram-negativen Bakterien auswirken, werden in eitrigem Sputum, in der Bronchialschleimhaut und im Pleurasekret nach Gabe von 1 oder 2 g erreicht.

Konzentrationen, von denen anzunehmen ist, dass sie gegen die meisten empfindlichen Organismen wirken, werden nach therapeutischen Dosen in ähnlicher Weise in den weiblichen Fortpflanzungsorganen, in Otitis Media-Ergüssen, Prostatagewebe, interstitieller Flüssigkeit, Peritonealflüssigkeit, und in der Gallenblasenwand erreicht. Hohe Konzentrationen Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim werden in der Galle erreicht. Cefotaxim passiert die Plazenta und erreicht hohe Konzentrationen in der Fetalflüssigkeit und im Fetalgewebe (bis zu 6 mg/kg). Kleine Mengen Cefotaxim diffundieren in die Muttermilch.

Die Proteinbindung von Cefotaxim liegt bei etwa 25 - 40 %.

Das Verteilungsvolumen von Cefotaxim beträgt 21 - 37 l nach intravenöser Infusion von 1 g über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Biotransformation

Cefotaxim wird bei Menschen teilweise metabolisiert. Etwa 15 - 25 % einer parenteralen Dosis werden zu einem O-Desacetyl-Cefotaxim-Metabolit, welcher ebenfalls antibiotische Eigenschaften besitzt.

Elimination

Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Nur eine kleine Menge (2 %) Cefotaxim wird durch die Galle ausgeschieden. In einer innerhalb von 6 Stunden gesammelten Urinprobe wird 40 - 60 % der verabreichten Dosis Cefotaxim als unverändertes Cefotaxim gefunden und 20 % wird als O-Desacetyl-Cefotaxim identifiziert. Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Cefotaxim werden über 80 % im Urin wieder gefunden; 50 - 60 % davon ist unverändertes Cefotaxim und der Rest beinhaltet Metaboliten.

Die Gesamt-Clearance von Cefotaxim beträgt 240-390 ml/min und die renale Clearance liegt bei 130-150 ml/min. Die Serum-Halbwertszeiten von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim liegen normalerweise bei etwa 50 - 80 bzw. 90 Minuten. Bei älteren Patienten beträgt die Serum-Halbwertszeit von Cefotaxim 120 - 150 Minuten.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 3 - 10 ml/min) kann die Serum-Halbwertszeit von Cefotaxim auf 2,5 - 3,6 Stunden erhöht sein.

Zehn bis 14 Tage lang gibt es keine Akkumulation nach Gabe von 1000 mg intravenös oder 500 mg intramuskulär. Bei Neugeborenen wird die Pharmakokinetik durch Gestation und das auf-

summierte Alter beeinflusst, wobei die Halbwertszeit bei Frühgeborenen und bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht im Vergleich zu normal Neugeborenen verlängert sein kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach intravenöser Gabe von 1 g Cefotaxim während der Geburt, wurden in den ersten 90 Minuten nach Verabreichung im Serum der Nabelschnur Werte von 14 µg/ml gemessen, die zu Ende der zweiten Stunde nach Verabreichung auf etwa 2,5 µg/ml herabfielen. Im Fruchtwasser wurde nach 3 - 4 Stunden die höchste Konzentration von 6,9 µg/ml gemessen. Dieser Wert übersteigt die MHK der meisten gram-negativen Bakterien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Cefotaxim darf nicht mit anderen Antibiotika in derselben Spritze oder Infusionslösung gemischt werden. Dies gilt vor allem für Aminoglykoside. Wenn sowohl Cefotaxim als auch Aminoglykoside verabreicht werden sollen, so sollten diese Arzneimittel getrennt und an unterschiedlichen Orten verabreicht werden. Cefotaxim sollte nicht in Lösungen mit einem pH-Wert über 7,5, wie z.B. Natriumbikarbonat, gelöst werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten.

Cefotaxim-saar 1 g



6.3 Dauer der Haltbarkeit 2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit der hergestellten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 3 Stunden bei 25°C und für 6 Stunden bei 2 - 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/ der Rekonstitution/ des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml farblose Durchstechflaschen aus Glas (Typ I), mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einem Flip-Off Deckel.

Packungsgrößen: Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibilität mit intravenösen Lösungen

Folgende Lösungsmittel eignen sich zur Herstellung der Lösung: z.B. Wasser für Injektionszwecke, 5 %-ige Glukoselösung, physiologische Kochsalzlösung (0,9 %).

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollten Sie die rekonstituierte Lösung auf Partikel und Verfärbung vor der Verabreichung prüfen. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn diese klar, farblos bis leicht gelblich und so gut wie frei von Partikeln ist.

Intravenöse Infusion

1 g Cefotaxim sollte in 40 - 50 ml einer geeigneten Flüssigkeit gelöst werden.

Intravenöse Injektion

Zur intravenösen Injektion sollte 1 g Cefotaxim in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden.

Intramuskuläre Injektion

Zur intramuskulären Verabreichung wird 1 g Cefotaxim in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Um Injektionsschmerzen zu verhindern, kann alternativ eine 1 %-ige Lidocainhydrochlorid-Lösung verwendet werden (nur bei Erwachsenen). Lidocain-Lösungen dürfen nicht intravenös verabreicht werden. Die Fachinformation der verwendeten lidocainhaltigen Lösung muss beachtet werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Die restliche Lösung muss entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Telefon 0049 (0) 6842 9609 0
Telefax 0049 (0) 6842 9609 355

8. ZULASSUNGSNUMMER(N) 87245.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.12.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.10.2018

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig