Fresenius Kabi

Cefotaxim Fresenius 2 g
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefotaxim Fresenius 2 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUANTITATIVE UND QUALITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 2,096 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 2 g Cefotaxim.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Durchstechflasche enthält ca. 4,36 mmol (96 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weißes bis leicht gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Infektionen, wenn diese durch Cefotaxim-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht sind:
- Infektionen der Atemwege
- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereiches
- Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Infektionen der Geschlechtsorgane, einschl. Gonorrhö
- Infektionen des Bauchraumes (einschl. Peritonitis)
- Meningitis
- Lyme-Borreliose (insbesondere Stadien II und III)
- Sepsis
- Endokarditis

Perioperative Prophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Cefotaxim Fresenius 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Art der Verabreichung richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Krankheitszustand des Patienten.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre
erhalten im Allgemeinen 1 bis 2 g Cefotaxim alle 12 Stunden. In schweren Fällen kann die Tagesdosis bis auf 12 g erhöht werden. Tagesdosen bis zu 6 g können auf mindestens zwei Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden verteilt werden. Höhere Tagesdosen müssen auf mindestens 3 bis 4 Einzelgaben im Abstand von 8 bzw. 6 Stunden verteilt werden.
Folgende Tabelle kann als Dosierungsrichtlinie gelten:

Art der Infektion	*Einzeldosis Cefotaxim*	*Dosierungsintervall*	*Tagesdosis Cefotaxim*
typische Infektionen, bei denen ein empfindlicher Erreger nachgewiesen oder vermutet werden kann	1 g	12 Std.	2 g
Infektionen, bei denen verschiedene Erreger mit hoher bis mittlerer Empfindlichkeit nachgewiesen oder vermutet werden können	2 g	12 Std.	4 g
unklare bakterielle Erkrankungen, die nicht lokalisiert werden können, sowie bei bedrohlichem Zustand der Patienten	2–3 g	8 Std. 6 Std.	6 g bis 9 g 8 g bis 12 g

Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre
erhalten je nach Schwere der Infektion 50 bis 100 mg Cefotaxim (bis 150 mg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in gleich große Einzeldosen, die in 12- (bis 6-)stündigen Abständen gegeben werden. In Einzelfällen – besonders in lebensbedrohlichen Situationen – kann eine Anhebung der Tagesdosis auf 200 mg Cefotaxim pro Kilogramm Körpergewicht erforderlich sein.

Bei Frühgeborenen sollten unter Berücksichtigung der noch nicht voll ausgereiften Nierenclearance Dosen von 50 mg Cefotaxim pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag nicht überschritten werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/Minute oder weniger ist die Erhaltungsdosis auf die Hälfte der normalen Dosis zu reduzieren. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 5 ml/Minute oder weniger scheint eine Reduktion der Erhaltungsdosis auf 1 g Cefotaxim (aufgeteilt in 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden) angemessen zu sein. Die angegebenen Empfehlungen beruhen auf Erfahrungen bei Erwachsenen.
Da Cefotaxim durch Hämodialyse in größerem Umfang eliminiert wird, sollte bei Patienten, die dialysiert werden, nach dem Dialysevorgang eine zusätzliche Dosis verabreicht werden.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Perioperative Infektionsprophylaxe
Zur perioperativen Infektionsprophylaxe empfiehlt sich die Gabe von 1 bis 2 g Cefotaxim 30 bis 60 Minuten vor Operationsbeginn. Je nach Infektionsgefährdung kann die gleiche Dosis wiederholt verabreicht werden.

Lyme-Borreliose
Eine Tagesdosis von 6 g Cefotaxim (14 bis 21 Tage lang). Die Tagesdosis wurde meistens auf 3 Teildosen verteilt (3mal täglich 2 g Cefotaxim), in Einzelfällen jedoch auch in 2 Teildosen verabreicht (2mal täglich 3 g Cefotaxim). Diese Dosierungsempfehlungen beruhen nicht auf kontrollierten klinischen Studien, sondern auf Einzelfallbeobachtungen.

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion
Zur i. v. Injektion wird 2 g Cefotaxim in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und anschließend während 3 bis 5 Minuten direkt in die Vene oder nach Abklemmen des Infusionsschlauches in das distale Schlauchende injiziert.
Anweisungen zur Verdünnung des Produktes vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Kombinationstherapie
Eine Kombinationstherapie von Cefotaxim mit Aminoglykosiden ist ohne Vorliegen eines Antibiogramms bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen angezeigt. Bei der Kombination mit Aminoglykosiden muss die Nierenfunktion beachtet werden.
Bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* kann auch eine Kombination mit anderen gegen *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika angezeigt sein.
Zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage kann auch die Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika angezeigt sein.

Dauer der Behandlung
Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cefotaxim, andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Vorbekannte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie gegen Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika wegen des Risikos einer Parallelallergie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht vor der Anwendung von Cefotaxim ist bei Patienten mit jeglicher Überempfindlichkeit gegen Penicillin und andere Betalaktam-Antibiotika erforderlich, da eine Parallelallergie bestehen kann (zu Gegenanzeigen aufgrund bekannter Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft sonstiger Art (z. B. bei Heuschnupfen oder Asthma bronchiale) sollte Cefotaxim ebenfalls mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da in diesen Fällen das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen erhöht ist.
Beim Auftreten schwerer, akuter Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B.: Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie, bis zum Schock, siehe Abschnitt 4.8) ist Cefotaxim abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen, die auch noch bis zu 2 Monate nach Therapieende auftreten können, ist an eine pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8).
Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Cefotaxim in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Gabe von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel die die Darmbewegung (Peristaltik) hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Im Falle von auftretenden Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.8) sind die üblichen Notfallmaßnahmen angezeigt und die Behandlung mit Cefotaxim nach Abwägung von Nutzen und Risiko ggf. zu beenden.

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Folgeinfektionen sind entsprechend zu behandeln.
Bei längerer Anwendung sollten Leber- und Nierenfunktion überwacht werden.

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 Arzneimittelexanthem 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.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kann eine Dosisanpassung entsprechend der kalkulierten Kreatininclearance erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).
Vorsicht ist angezeigt, wenn Cefotaxim mit Aminoglycosiden 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.

Bei Kombination von Cefotaxim mit potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B und Colistin) und mit Schleifendiuretika sollte die Nierenfunktion überwacht werden, da es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität der angeführten Substanzen kommen kann.
Bei einer länger als 10 Tage dauernden Therapie sollten Blutbildkontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).
Wenn Cefotaxim über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) zu schnell (in weniger als 1 Minute) injiziert wird, kann es zu schweren Herzrhythmusstörungen kommen.

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen
Unter der Behandlung mit Cefotaxim kann in seltenen Fällen der Coombs-Test falsch positiv ausfallen.
Bei Glukosebestimmungen im Harn und Blut kann es methodenabhängig zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen kommen, dies lässt sich durch die Anwendung enzymatischer Methoden vermeiden.

1 Durchstechflasche enthält ca. 4,36 mmol (96 mg) Natrium. Dies entspricht 4,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antibiotika
Cefotaxim sollte möglichst nicht mit bakteriostatisch wirkenden Mitteln (z. B. Tetrazykline, Erythromycin, Chloramphenicol oder Sulfonamide) kombiniert werden, da hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung in vitro ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde. Ein synergistischer Effekt kann sich bei der Kombination mit Aminoglykosiden ergeben.

Urikosurika
Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt über eine Hemmung der renalen Ausscheidung von Cefotaxim zu höheren, 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.
Auf Grund der therapeutischen Breite von Cefotaxim ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung jedoch erforderlich sein (vgl. Abschnitte 4.4 und 4.2).

Potenziell nephrotoxische Arzneimittel und Schleifendiuretika
Bei Kombination von Cefotaxim mit potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B und Colistin) und mit Schleifendiuretika sollte die Nierenfunktion überwacht werden, da es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität der angeführten Substanzen kommen kann.

Aminoglykoside, 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 dringend empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Cefotaxim in der Schwangerschaft wurde nicht belegt.
Erfahrung mit der Anwendung von Cefotaxim bei Schwangeren ist unzulänglich. Cefotaxim passiert die Plazenta. Tierversuche haben keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf die Schwangerschaft, die embryonale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Cefotaxim darf deshalb nur bei zwingender Indikation angewendet werden und wenn die Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus überwiegen.

Stillzeit
Cefotaxim geht in die Muttermilch über.
Beeinträchtigung der physiologischen Darmflora des gestillten Säuglings führt zu Durchfall, Besiedelung durch Hefepilze und Sensibilisierung des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden.
Cefotaxim darf während der Stillzeit nicht angewendet 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.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Cefotaxim in niedrigen bis mittleren Dosen keinen Einfluss auf Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.

Bei Anwendung hoher Dosen und vor allem bei gleichzeitigem Bestehen einer Nierenfunktionseinschränkung sind Krampfanfälle (tonisch/klonisch) und Muskelzuckungen (Myoklonien) berichtet worden. Darüber hinaus können Schwindelgefühle auftreten. Daher sollte unter diesen Umständen auf die genannten Tätigkeiten verzichtet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Es wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe Tabelle

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 Medi-

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Durch Pilze oder resistente Bakterien verursachte Superinfektionen z. B. orale oder vaginale Candidose (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukozytopenie, Granulozytopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Jarisch-Herxheimer-Reaktion**	Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie) bis hin zum anaphylaktischen Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalopathie (z. B. Bewusstseinseintrübung, zentralnervöse Erregungszustände, Myoklonien, Bewegungsstörungen) insbesondere bei hohen Dosen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen				Tachykardie, Arrhythmie nach schneller Bolusgabe über einen ZVK
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfälle	Enterocolitis (hämorrhagische), pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen			Leichte, vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (ALAT, ASAT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, LDH) und/oder des Bilirubins***	Hepatitis* (evt. mit Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Exantheme, Pruritus		Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkbeschwerden (z. B. Schwellungen)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Einschränkung der Nierenfunktion/Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum (insbesondere bei Komedikation mit Aminoglykosiden)	Akute interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Induration an der Injektionsstelle nach intramuskulärer Injektion	Fieber, entzündliche Reaktionen der Verabreichungsstelle einschließlich Phlebitis/Thrombophlebitis		Bei rascher i. v. Injektion können Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl und Brechreiz auftreten

* Erfahrungen nach Markteinführung

** Während 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, Leukopenie, Leberenzymerhöhungen, Atembeschwerden, Gelenkbeschwerden. Diese Erscheinungen entsprechen zum Teil den Symptomen der Grundkrankheit der behandelten Patienten.

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

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind – neben dem Absetzen des Arzneimittels – gegebenenfalls eliminationsbeschleunigende Maßnahmen erforderlich.
Cefotaxim ist hämodialysierbar.

Symptome einer Überdosierung
Intoxikationen im strengen Sinn sind beim Menschen unbekannt. Bei bestimmten Risikokonstellationen und bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen, wie sie auch für andere Betalaktame beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

Notfallmaßnahmen
Zentral ausgelöste Krämpfe können mit Diazepam oder Phenobarbital, nicht jedoch mit Phenytoin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Cefotaxim ist ein parenterales Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine.

ATC-Code
J01DD01

Wirkungsweise
Der Wirkungsmechanismus 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

Definition – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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.13.0)

Erreger	**S**	**R**
Enterobacterales (Infektionen außer Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Enterobacterales (Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Staphylococcus spp. [1) 2)]	— [1)]	— [1)]
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [3)]	— [3)]	— [3)]
Streptococcus pneumoniae (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae (Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der "Viridans"-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae (alle Infektionen einschließlich Meningitis)	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Neisseria meningitidis [4)] (alle Infektionen)	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

Die I-Kategorie wird nicht angezeigt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der I-Kategorie liegen zwischen den Grenzwerten der S- und R-Kategorie.

1) Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.
2) Die Empfindlichkeit Methicillin-sensibler Staphylokokken sollte als „sensibel bei erhöhter Exposition" (I) berichtet werden.
3) Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
4) Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht berichtet worden. Die Tests zur Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung müssen für jedes solcher Isolate wiederholt werden und das Isolat muss an ein Referenz-Labor geschickt werden.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

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: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus agalactiae°
Streptococcus pneumoniae (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Borrelia burgdorferi °
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca %
Moraxella catarrhalis °
Neisseria gonorrhoeae °
Neisseria meningitidis °
Proteus mirabilis %
Proteus vulgaris °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli %
Klebsiella aerogenes
Klebsiella pneumoniae %
Morganella morganii
Serratia marcescens
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter spp.
Legionella pneumophila
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridioides difficile
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Treponema pallidum

° 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cefotaxim wird parenteral appliziert. Nach intravenöser Injektion von 1 g Cefotaxim betrugen die Serumkonzentrationen nach 5 Min. etwa 81 – 102 mg/l und nach 15 Min. 46 mg/l. 8 Min. nach i. v. Injektion von 2 g Cefotaxim wurden Serumkonzentrationen von 167 – 214 mg/l gemessen.

Nach intramuskulärer Gabe werden maximale Serumkonzentrationen (etwa 20 mg/l nach 1 g) innerhalb von 30 Min. erreicht.

Verteilung
Cefotaxim ist gut gewebegängig, passiert die Plazentaschranke und erreicht hohe Konzentrationen in fetalen Geweben (bis 6 mg/kg). Es wird nur zu einem geringen Prozentsatz mit der Muttermilch ausgeschieden (Konzentrationen in der Muttermilch: 0,4 mg/l nach 2 g).

Bei entzündeten Meningen penetrieren Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in den Liquorraum und erreichen dann dort therapeutisch wirksame Konzentrationen (z. B. bei Infektionen, die durch gramnegative Bakterien und Pneumokokken verursacht sind).

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 21 – 37 l. Die Serum-proteinbindung beträgt etwa 25 – 40 %.

Metabolismus
Cefotaxim wird beim Menschen in beträchtlichem Umfang metabolisiert. Etwa 15 – 25 % einer parenteralen Dosis werden als O-Desacetyl-Cefotaxim ausgeschieden. Der Metabolit besitzt eine gute antibakterielle Aktivität gegen eine Vielzahl von Erregern.

Neben Desacetyl-Cefotaxim finden sich noch zwei inaktive Lactone. Aus 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 (Betalaktamring) Lactons unterliegt. Diese werden ebenfalls im Urin ausgeschieden.

Ausscheidung
Die Ausscheidung von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim erfolgt überwiegend renal. Ein kleiner Prozentsatz (ca. 2 %) wird mit der Galle ausgeschieden. Im 6-Stunden-Sammelurin werden 40 – 60 % einer Dosis in unveränderter Form und ca. 20 % als Desacetyl-Cefotaxim wiedergefunden. Nach i. v. Gabe von radioaktiv markiertem Cefotaxim wurden etwas mehr als 80 % im Urin wiedergefunden, davon entfielen 50 – 60 % auf unveränderte Muttersubstanz und der Rest auf 3 Metabolite.

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

Die Serumhalbwertszeit liegt bei 50 – 80 Minuten. Bei geriatrischen Patienten betrug die Halbwertszeit 120 – 150 Minuten.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 3 – 10 ml/min) kann die Halbwertzeit des Cefotaxims auf 2,5 – 10 Stunden verlängert sein.

Cefotaxim akkumuliert unter diesen Bedingungen nur in geringem Umfang, im Gegensatz zu den aktiven und inaktiven Metaboliten.

Sowohl Cefotaxim als auch Desacetyl-Cefotaxim werden durch Hämodialyse in größerem Umfang aus dem Blut entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Cefotaxim ist sehr gering. Je nach Tierart ist die LD_{50} nach i. v. Gabe im Tierversuch unterschiedlich. Bei Maus und Ratte beträgt sie 9 – 11 g/kg KG. Bei subkutaner Applikation liegen die LD_{50}-Werte für 7 Tage alte Mäuse und Ratten bei 6,1 – 7,4 g/kg KG und bei weiblichen Mäusen bei 18,7 g/kg KG.

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

Reproduktionstoxizität
Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach i. v. Gabe von 1 g Cefotaxim unter der Geburt wurden im Nabelschnur-Serum 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 Konzentration nach 3 – 4 Stunden gemessen, dieser Wert überschreitet die MIC für die meisten gramnegativen Erreger.
Tierexperimentelle Studien an Maus und Ratte gaben keine Hinweise auf fruchtschädigende Eigenschaften von Cefotaxim. Die Fertilität der exponierten Tiere war nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Mit Cefotaxim sind nicht kompatibel:

- Natriumhydrogencarbonatlösung
- Infusionslösungen mit einem pH-Wert größer als 7
- Aminoglykoside

Cefotaxim/Aminoglykoside:
Auf Grund einer physikalisch-chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden sollte Cefotaxim nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden verabreicht werden. Die beiden Antibiotika sollten aus getrennten Geräten an getrennten Stellen injiziert werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Cefotaxim Fresenius-Lösungen sollen möglichst im Anschluss an ihre Herstellung verabreicht werden.

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung
Nach Rekonstitution in Wasser für Injektionszwecke:

12 Stunden bei Raumtemperatur nicht über 25 °C
3 Tage bei 4 ± 2 °C

Aus mikrobiologischen Gründen 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. Eine schwach gelbliche Färbung der Lösung ist ohne Auswirkung auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Antibiotikums.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1, 5, 10 oder 12 Durchstechflaschen zu 10 ml Fassungsvermögen mit je 2,096 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um jegliches Infektionsrisiko auszuschließen, sollte die Herstellung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die zubereitete Lösung sollte sofort verabreicht werden.
Zur intravenösen Injektion wird 2 g Cefotaxim in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Kompatibilität mit Infusionslösungen
- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid 0,9 %
- Glucose 5 %
- Glucose 10 %
- Natriumchlorid 0,45 % + Glucose 2,5 %
- Natriumlactatlösung 1,85 %
- Metronidazol 0,5 %
- Vollelektrolytlösung
- 2/3-Elektrolytlösung
- Haemaccel 35
- Dextran 40 10 %ige Lösung.

Nach der Herstellung sollte die Lösung klar und leicht gelb bis bräunlich-gelblich sein.
Bei sichtbaren Partikeln ist die Lösung nicht zu verwenden.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
E-Mail: kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

43128.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.02.2000 / 19.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt