

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Cefotaxim Hikma 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
 Cefotaxim Hikma 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefotaxim Hikma 1,0 g

Jede Durchstechflasche enthält Cefotaxim-Natrium 1,048 g, entsprechend 1 g Cefotaxim. Der Natriumgehalt ist annähernd 48 mg (2,18 mmol) pro Durchstechflasche.

Cefotaxim Hikma 2,0 g

Jede Durchstechflasche enthält Cefotaxim-Natrium 2,096 g, entsprechend 2 g Cefotaxim. Der Natriumgehalt ist annähernd 96 mg (4,36 mmol) pro Flasche.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung,
 Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist gebrochen weiß bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der folgenden schweren Infektionen, wenn bekannt oder höchstwahrscheinlich ist, dass diese durch Cefotaxim-empfindliche Erreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1)

- Infektionen der unteren Atemwege
- Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Gonorrhoe, wenn Penicillin versagt hat oder nicht verträglich ist
- Infektionen des Bauchraumes, einschl. Peritonitis
- Akute Meningitis
- Lyme-Borreliose (insbesondere Stadien II und III)
- Sepsis (bei gramnegativen Erregern in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika)
- Endokarditis (bei gramnegativen Erregern in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika)
- Perioperative Prophylaxe bei kolorektalen, gastrointestinalen, urogenitalen, geburts-hilffichen und gynäkologischen Operationen, Operationen an der Prostata, bei Patienten mit eindeutigem Risiko postoperativer Infektionen

Bei der Behandlung von intraabdominalen Infektionen sollte Cefotaxim in Kombination mit einem anderen Antibiotikum angewendet werden, das gegen Anaerobier wirksam ist. Bei der Behandlung von Pseudomonas-Infektionen sollte Cefotaxim mit einem Aminoglykosid kombiniert werden.

Die derzeit gültigen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Art der Infektion	Einzel-dosis Cefotaxim	Dosierungs-intervall	Tagesdosis Cefotaxim
typische Infektionen, bei denen ein empfindlicher Erreger nachgewiesen oder vermutet wird	1 g	12 Std.	2 g
Infektionen, bei denen Erreger mit hoher bis mäßiger Empfindlichkeit nachgewiesen oder vermutet werden	2 g	12 Std.	4 g
unklare bakterielle Erkrankungen, die nicht lokalisiert werden können, und bei denen der Patient in kritischem Zustand ist	2–3 g	8 Std. bis zu 6 Std. bis zu 6 Std	6 g bis zu 8 g bis zu 12 g

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Cefotaxim Hikma 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird intravenös durch eine Bolus-Injektion oder intramuskulär verabreicht.

Cefotaxim Hikma 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wird infundiert.

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

Die intramuskuläre Verabreichung ist besonderen klinischen Situationen vorbehalten und sollte einer Risiko-Nutzen Abwägung unterzogen werden! Spezielle Hinweise für die intramuskuläre Injektion müssen beachtet werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Normaldosis: 1 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.

Oben stehende Tabelle kann als Dosierungsrichtlinie gelten.

Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 24 Monate alt) sowie Kinder (2 bis 11 Jahre alt, < 50 kg Körpergewicht):

Normaldosis: 50 bis 150 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 2 bis 4 Einzeldosen.

Bei sehr schweren Infektionen: bis zu 200 mg/kg/Tag in mehreren Einzeldosen.

Bei Kindern > 50 kg Körpergewicht sollte die übliche Dosis für Erwachsene verabreicht werden, ohne die maximale Tagesdosis von 12 g zu überschreiten.

Neugeborene (0 bis 27 Tage alt):

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 2 bis 4 Einzeldosen (alle 12–6 Stunden).

In lebensbedrohlichen Situationen kann die Dosis unter Berücksichtigung des Reifegrades der Ausscheidungsfunktion der Nieren auf 150–200 mg/kg/Tag erhöht werden.

Frühgeborene:

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 2 bis 4 Einzeldosen (alle 12 bis 6 Stunden).

Diese maximale Tagesdosis sollte mit Rücksicht auf die noch nicht ausgereifte Ausscheidungsfunktion der Nieren nicht überschritten werden.

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

Gonorrhoe

Zur Behandlung der Gonorrhoe bei Erwachsenen werden einmalig 0,5 g Cefotaxim intramuskulär verabreicht. Bei weniger empfindlichen Keimen kann eine Erhöhung der Dosis erforderlich sein, z. B. auf 1 g Cefotaxim.

Vor Beginn der Behandlung muss eine Untersuchung auf Syphilis erfolgen.

Perioperative Prophylaxe

Zur perioperativen Infektionsprophylaxe wird die Gabe von 1 bis 2 g Cefotaxim 30 bis 60 Minuten vor der Operation empfohlen.

Zur Erfassung anaerober Erreger ist die Kombination mit einem weiteren Antibiotikum erforderlich. Wenn die Operation länger als 90 Minuten dauert, muss die gleiche Dosis erneut verabreicht werden.

Zur Infektionsprophylaxe (perioperative Prophylaxe bei chirurgischen Maßnahmen wie kolorektalen und gastrointestinalen Operationen, Operationen an der Prostata sowie urogenitalen, geburts-hilffichen und gynäkologischen Eingriffen) bei immungeschwächten Patienten kann die Kombination mit weiteren, geeigneten Antibiotika indiziert sein.

Lyme-Borreliose

Zur Behandlung der Lyme-Borreliose wird eine Tagesdosis von 6 g Cefotaxim (für 14 bis 21 Tage) empfohlen.

Die Tagesdosis wird im Allgemeinen auf 3 Einzeldosen verteilt (2 g Cefotaxim 3-mal täglich).

Kombinationstherapie

Bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen, bei denen kein Antibiogramm vorliegt, ist eine Kombination mit Aminoglykosiden indiziert. Bei der Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden muss die Nierenfunktion überwacht werden.

Bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* kann eine Kombination mit weiteren, gegen *Pseudomonas* wirksamen Antibiotika angezeigt sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Einschränkung der Kreatinin-Clearance auf 20 ml/Minute oder weniger muss die Erhaltungsdosis auf die Hälfte der Normaldosis reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Einschränkung der Kreatinin-Clearance auf 5 ml/Minute oder weniger ist eine Verringerung der Erhaltungsdosis auf 1 g Cefotaxim (aufgeteilt auf 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden) angemessen.

Die angegebenen Empfehlungen beruhen auf Erfahrungen bei Erwachsenen.

Da Cefotaxim durch Hämodialyse weitgehend entfernt wird, sollte bei Dialysepatienten eine zusätzliche Dosis nach der Dialyse verabreicht werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Verabreichungsmethoden

Für die Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.6.

Bei der intramuskulären Verabreichung empfiehlt es sich, einseitig nicht mehr als 4 ml zu injizieren. Beträgt die Tagesdosis mehr als 2 g Cefotaxim oder wird Cefotaxim Hikma häufiger als zweimal täglich injiziert, wird die intravenöse Anwendung empfohlen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Krankheit. Allgemein wird empfohlen, Cefotaxim nach einer Besserung/dem Rückgang der Symptome noch 3 bis 4 Tage weiter zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Cefotaxim oder andere Cephalosporine.

Vorbekannte Sofortreaktionen oder schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber einem Penicillin oder einem anderen Betalaktam-Antibiotikum.

Mit Lidocain rekonstituierte Cefotaxim-Lösungen sind kontraindiziert für die intravenöse Anwendung.

Die intramuskuläre Verabreichung ist kontraindiziert bei Kindern unter einem Jahr (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cefotaxim sollte bei Patienten, die andere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin oder andere Betalaktam-Antibiotika hatten, mit Vorsicht angewendet werden.

Cefotaxim Hikma sollte ebenfalls mit Vorsicht bei Patienten mit anderen Allergien oder Asthma in der Vorgeschichte angewendet werden.

Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline) ist zu berücksichtigen.

Anaphylaxie bzw. ein anaphylaktischer Schock sind lebensbedrohlich und erfordern entsprechende Notfallmaßnahmen (siehe Abschnitt 4.8).

Elektrolytgehalt der Injektionslösungen:

Da Cefotaxim als Natriumsalz vorliegt, ist der Natriumgehalt pro Dosis in klinischen Situationen, die eine Natriumrestriktion erfordern, zu berücksichtigen.

Berechnungsgrundlage:

Für 1 g Cefotaxim (entsprechend 1,048 g Cefotaxim-Natrium) sind 48 mg Natrium, ent-

sprechend 2,18 mmol Natrium, zu berechnen.

Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate unter 20 ml/min) gelten spezielle Dosierungsrichtlinien (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn die Behandlung länger als 10 Tage dauert, sind Kontrollen des Blutbilds durchzuführen, und im Falle einer Neutropenie sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Leber- und Nierenfunktion sollten bei längerer Anwendung ebenfalls überwacht werden.

Insbesondere bei längerer Anwendung ist die Möglichkeit des Überwucherns mit Erregern zu berücksichtigen, die gegen Cefotaxim unempfindlich sind, wie *Enterococcus* spp und *Candida* spp.

Leichte Durchfälle klingen häufig während oder ansonsten nach Beendigung der Behandlung ab.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine durch *Clostridium difficile* hervorgerufene pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. In Abhängigkeit von der Erkrankung ist eine Beendigung der Behandlung mit Cefotaxim Hikma zu erwägen und eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Gabe von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Antiperistaltika sind kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.8).

Wird Cefotaxim Hikma über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) zu schnell (in weniger als 1 Minute) injiziert, kann es zu schweren Herzrhythmusstörungen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Wird Cefotaxim Hikma nach Zubereitung mit Lidocain intramuskulär verabreicht, sind die Produkteigenschaften des Lidocain-haltigen Arzneimittels zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cefotaxim/andere Antibiotika

Cefotaxim sollte möglichst nicht mit Substanzen kombiniert werden, die eine bakteriostatische Wirkung haben (z. B. Tetracyclin, Erythromycin, Chloramphenicol oder Sulfonamide), da in vitro eine antagonistische Wirkung beobachtet wurde.

Bei der Kombination mit Aminoglykosiden kann es zu einer synergistischen Wirkung kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cefotaxim mit Aminoglykosiden wurde ein erhöhtes Risiko für Oto- und Nephrotoxizität berichtet. Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden und die Nierenfunktion muss überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Cefotaxim/Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt über eine Hemmung der renalen Clearance zu höheren, länger anhaltenden Konzentrationen von Cefotaxim im Serum.

Cefotaxim/potentiell nephrotoxische Arzneimittel und Schleifendiuretika

Bei der Kombination mit potentiell nieren-schädigenden Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B und Colistin) und mit Schleifendiuretika muss die Nierenfunktion überwacht werden, da es zu einer Verstärkung der nephrotoxischen Eigenschaften der aufgeführten Substanzen kommen kann.

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

Unter der Behandlung mit Cefotaxim Hikma kann in seltenen Fällen der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen.

Bei Harn- und Blutzuckerbestimmungen kann es je nach der verwendeten Methode zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen kommen; dies lässt sich durch Anwendung enzymatischer Methoden vermeiden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Cefotaxim Hikma während der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität.

Cefotaxim passiert die menschliche Plazenta. Cefotaxim sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Stillzeit

Cefotaxim geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Anwendung von Cefotaxim Hikma während der Stillzeit kann bei Säuglingen zu Störungen der physiologischen Darmflora mit Durchfall, zur Besiedelung mit *Saccharomyces* und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung führen. Die Verabreichung an stillende Frauen sollte mit Vorsicht erfolgen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

In Einzelfällen ist bei Anwendung hoher Dosen und vor allem bei gleichzeitigem Bestehen einer Nierenfunktionseinschränkung über Krampfanfälle (tonisch/klonisch), Muskelspasmen (Myoklonien) und Schwindelgefühle berichtet worden. Daher sollte unter diesen Umständen auf die genannten Tätigkeiten verzichtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Nebenwirkungen wurden unter den Überschriften der Organklassen eingeordnet und bei der Bewertung werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten

Organ Klassen	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig</i>	Längerer und wiederholter Einsatz von Cefotaxim kann zu Superinfektionen und Besiedelung mit resistenten Bakterien und Pilzen führen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr selten</i>	hämolytische Anämie, Granulozytopenie, Leukozytopenie, Eosinophilie oder Thrombozytopenie, Agranulozytose und Neutropenie. Wenn die Behandlungsdauer 10 Tage überschreitet, sollten Blutbildkontrollen durchgeführt werden (siehe 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr selten</i>	Krampfanfälle wurden berichtet, besonders bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.9)
Herzerkrankungen	<i>Sehr selten</i>	schwere Fälle von Arrhythmien im Zusammenhang mit zu schneller (weniger als 1 Minute) Verabreichung über einen zentralen Venenkatheter (ZVK).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Selten</i>	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen und Durchfall
	<i>Sehr selten</i>	pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Selten</i>	Vorübergehend leichter Anstieg des Bilirubinwertes und/oder der Leberenzyme im Serum (SGOT, SGPT, Gamma GT, alkalische Phosphatase, LDH).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig</i>	Allergische Reaktionen (bei Patienten mit einer Neigung zu Allergien)
	<i>Selten</i>	schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen — Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4), allergische Hautreaktionen (z. B. Urticaria, Exantheme), Juckreiz und Arzneimittelfieber
	<i>Sehr selten</i>	Erythema multiforme (leichte bis schwere Formen z. B. Stevens-Johnsons Syndrom) und toxisch-epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich</i>	Anstieg der Kreatinin und Harnstoff-Konzentration im Serum
	<i>Selten</i>	Akute interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i>	Unverträglichkeitsreaktionen wie Hitzegefühl oder Übelkeit nach rascher i.v. Injektion.
	<i>Gelegentlich</i>	Schmerzen und Verhärtung des Gewebes (Indurationen) am Injektionsort nach intramuskulärer Injektion
	<i>Selten</i>	entzündliche Reizungen der Venenwand (bis zur Thrombophlebitis) und Schmerzen am Ort der Injektion, nach intravenöser Applikation.

Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Cefotaxim traten bei etwa 5 % der Patienten auf und waren im Allgemeinen leichter und vorübergehender Natur.

Siehe Tabelle oben

Lidocain, das zur Verdünnung von Cefotaxim Hikma zur intramuskulären Verabreichung verwendet wird, kann schwere Nebenwirkungen auslösen. Die Produkteigenschaften des Lidocain-haltigen Arzneimittels müssen beachtet werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Intoxikationen im strengen Sinn sind beim Menschen nicht bekannt. 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. Das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis erhöht.

b) Notfallmaßnahmen

Zentral ausgelöste Krämpfe können mit Diazepam oder Phenobarbital, nicht jedoch mit Phenytoin behandelt werden. Bei anaphylaktischen Reaktionen bzw. den ersten Anzeichen des anaphylaktischen Schocks sind die üblichen Notfallmaßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der dritten Generation
ATC-Code: J01DD01

Wirkungsweise

Cefotaxim stört die bakterielle Zellwandsynthese und wirkt bakterizid.

Mechanismen der Resistenz

Bakterielle Resistenz gegenüber Cefotaxim kann durch einen oder mehrere der folgenden Resistenzmechanismen ausgelöst werden:

- Effektive Hydrolyse des Wirkstoffs durch extended-spectrum-Betalaktamasen (ESBL) oder chromosomal codierte (AmpC) Betalaktamasen. Cefotaxim wird nicht durch die weitverbreiteten Betalaktamasen, wie TEM-1, TEM-2 oder SHV-1, hydrolysiert.
- Impermeabilisierung.
- Efflux-Pumpen.

Mehr als einer dieser Mechanismen können in Krankheitserregern gleichzeitig vorliegen.

Breakpoints

Entsprechend dem Klinischen und Laboratorischen Standards Institut (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) sind die Breakpoints wie folgt:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4 oben

Die Verbreitung von erworbener Resistenz kann örtlich und mit der Zeit für spezielle Spezies schwanken. Es ist wünschenswert Informationen über regionale Resistenzen zu haben, besonders bei der Behandlung schwerer Infektionen. Als Notwendigkeit wird angesehen, dass Expertenrat eingeholt wird, wenn die regional erworbenen Resistenzen so sind, dass die Wirksamkeit des Wirkstoffes bei mindestens einigen Infektionstypen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Species

Aerob, Gram-positiv
*Staphylococcus aureus** MSSA
*Staphylococcus epidermidis** MSSE
*Streptococcus pyogenes**

Aerob, Gram-negativ
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
*Moraxella catarrhalis**
*Neisseria gonorrhoea**
*Neisseria meningitidis**
*Proteus mirabilis**
Serratia marcescens
Yersinia enterocolitica

Tabelle 1: Empfindlichkeits Breakpoints

Bakterielle Breakpoints			Organismen
<i>CLSI Breakpoints</i>			
S: ≤ 8 mg/l	I: 16–32 mg/l	R: ≥ 64 mg/l	Enterobacteriaceae, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
S: ≤ 2 mg/l			<i>Haemophilus influenzae</i>
S: ≤ 0,5 mg/l			<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
S: ≤ 1 mg/l	I: 2 mg/l	R: ≥ 4 mg/l	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (nonmeningitis)
S: ≤ 0,5 mg/l	I: 1 mg/l	R: ≥ 2 mg/l	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)
S: Empfindlich (susceptible), I: mittelmäßig empfindlich (intermediate susceptible), R: resistent (resistant).			

Anaerob <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
Anderer <i>Borrelia burgdorferi</i> im engeren Sinne <i>Borrelia afzelii</i> <i>Borrelia garinii</i> <i>Borrelia valaisiana</i>
Species, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerob, Gram-positiv <i>Streptococcus pneumoniae</i> +
Aerob, Gram-negativ <i>Citrobacter freundii</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>
Anaerob <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerob, Gram-positiv <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA <i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE <i>Enterococcus</i> spp.
Aerob, Gram-negativ <i>Acinetobacter</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerob <i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium difficile</i>
Anderer <i>Chlamydia</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Listeria</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp.

+ Die nationalen Resistenz-Raten variieren in bestimmten Regionen Europas.

* Wirksamkeit wurde in klinischen Studien nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cefotaxim wird parenteral angewendet. Nach intravenöser Injektion von 1 g Cefotaxim wurden Serumkonzentrationen nach 5 Min. von etwa 81–102 mg/l und nach

15 Min. von 46 mg/l nachgewiesen. Nach i.v. Injektion von 2 g Cefotaxim wurden Serumkonzentrationen von 167–214 mg/l nach 8 Min. gemessen.

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

Verteilung

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

Bei entzündeten Meningen penetrieren Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in den Liquorraum und erreichen 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 Serumproteinbindung 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 ist antibakteriell aktiv.

Neben Desacetyl-Cefotaxim finden sich noch zwei inaktive Lactone. Aus Desacetyl-Cefotaxim entsteht ein Lacton als kurzlebige 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 für Cefotaxim und seinen aktiven Metaboliten liegt bei 50–80 Minuten beziehungsweise 125 Minuten. Bei geriatrischen Patienten (> 80 Jahre) betrug die Halbwertszeit 120–150 Minuten beziehungsweise 5 Stunden für den aktiven Metaboliten.

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

Cefotaxim akkumulierte 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 bei einmaliger Gabe sehr gering. Der Mikronucleustest ergab für Cefotaxim keine Hinweise auf mutagenes Potential. Studien an Ratte und Maus gaben keine Hinweise auf fruchtschädigende Eigenschaften von Cefotaxim. Die Fertilität war nicht beeinträchtigt. In perinatalen und postnatalen Studien an Ratten hatten die Nachkommen bei Gabe von hohen Dosen an die Muttertiere ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und blieben in den ersten 21 Tagen der Stillzeit kleiner als die Kontrolltiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilität

Die folgenden Substanzen/Lösungen sind mit Cefotaxim Hikma nicht kompatibel:

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

Kompatibilität mit anderen Antibiotika/Chemotherapeutika

Cefotaxim/Aminoglykoside

Auf Grund einer physikalischen und chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden sollte Cefotaxim nicht in einer Injektion oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden gleichzeitig verabreicht werden. Die beiden Antibiotika sollten mit getrennten Bestecken an verschiedenen Stellen injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Rekonstitution: 2 Jahre (ungeöffnetes Behältnis)

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung:

Lagerung bei 2–8 °C: Nicht länger als 24 Stunden, Lagerung bei 25 °C: Nicht mehr als 12 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung unmittelbar nach ihrer Herstellung verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung

rung verantwortlich. Sofern die Herstellung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

Eine schwach gelbliche Färbung der Lösung hat keine Auswirkung auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Antibiotikums.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche fest verschlossen halten. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Bezüglich Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefotaxim Hikma 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

10 ml Durchstechflaschen aus farblosem Pressglas Typ III, mit Gummistopfen und versiegelt mit einer Aluminium-Kappe in Packungen zu 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250 und 1000 Stück.

Cefotaxim Hikma 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

50 ml Durchstechflaschen aus farblosem Pressglas Typ I, mit Gummistopfen und versiegelt mit einer Aluminium-Kappe in Packungen zu 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250 und 1000 Stück.

Einige Packungen sind nur für den Einsatz in Kliniken bestimmt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und Entsorgung

Intravenöse Injektion

Für die intravenöse Injektion wird Cefotaxim Hikma 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, enthalten in einer 10-ml-Durchstechflasche, in mindestens 4 ml und Cefotaxim Hikma 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, enthalten in einer 50-ml-Durchstechflasche, in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und anschließend direkt während 3 bis 5 Minuten in die Vene oder nach Abklemmen des Infusionsschlauchs in das distale Schlauchende injiziert.

Infusion

Für die Kurzinfusion wird Cefotaxim Hikma 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, enthalten in einer 50-ml-Durchstechflasche, in 40 bis 50 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer kompatiblen Infusionslösung (siehe weiter unten) gelöst und anschließend während ca. 20 Minuten intravenös infundiert.

Für die Dauertropfinfusion wird Cefotaxim Hikma 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, enthalten in einer 50-ml-Durchstechflasche, in 50 ml einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) gelöst. Die erhaltene Lösung wird auf 100 ml verdünnt und anschließend während 50 bis 60 Minuten intravenös infundiert. Zur Zubereitung kann auch eine andere kompatible Lösung verwendet werden.

Intramuskuläre Injektion

Für die intramuskuläre Injektion wird Cefotaxim Hikma 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, enthalten in einer 10-ml-Durchstechflasche, in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Anschließend sollte die Injektion tief in den Gesäßmuskel erfolgen. Schmerzen bei der intramuskulären Injektion lassen sich durch Lösen von Cefotaxim Hikma 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in 4 ml 1%iger Lidocainlösung vermeiden.

Cefotaxim Hikma ist kompatibel mit den folgenden Infusionslösungen:

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), Glucoselösung 100 mg/ml (10 %), Natriumlactatlösung, Metronidazolösung 500 mg/100 ml, Vollelektrolytlösung und $\frac{2}{3}$ -Elektrolytlösung (bezüglich des Natriumgehaltes siehe Abschnitt 4.4)

Cefotaxim ist auch mit Lidocain kompatibel, es dürfen jedoch nur frisch zubereitete Lösungen ausschließlich für die intramuskuläre Injektion verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8).

Die fertig zubereitete Lösung muss klar sein. Wenn Partikel sichtbar sind, darf die Lösung nicht verwendet werden. Die fertig zubereitete Lösung ist nur zur Anwendung bei einem Patienten bestimmt. Ungebrauchte Lösung muss entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó
n° 8, 8A e 8B — Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel.: + +351 21 960 84 10
Fax: + +351 21 961 51 02

8. ZULASSUNGSNUMMER(n)

Cefotaxim Hikma 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
43120.01.00

Cefotaxim Hikma 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:
43123.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2007

11. VERKAUFSGREANZUNG

Verschreibungspflichtig

Mitvertrieb:

Hikma Pharma GmbH
Am Woog 11
55268 Nieder-Olm
Tel.: +49(0) 6136 95280 0
Fax: +49(0) 6136 95280 22

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin