



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Cefotaxim HEXAL® 0,5 g  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Cefotaxim HEXAL® 1 g  
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung  
Cefotaxim HEXAL® 2 g  
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Cefotaxim HEXAL 0,5 g*  
1 Durchstechflasche enthält 0,5 g Cefotaxim (als Cefotaxim-Natrium).  
Natriumgehalt: 24 mg/Durchstechflasche

*Cefotaxim HEXAL 1 g*  
1 Durchstechflasche enthält 1 g Cefotaxim (als Cefotaxim-Natrium).  
Natriumgehalt: 48 mg/Durchstechflasche

*Cefotaxim HEXAL 2 g*  
1 Durchstechflasche enthält 2 g Cefotaxim (als Cefotaxim-Natrium).  
Natriumgehalt: 96 mg/Durchstechflasche

**3. DARREICHUNGSFORM**

*Cefotaxim HEXAL 0,5 g*  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

*Cefotaxim HEXAL 1 g*  
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

*Cefotaxim HEXAL 2 g*  
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Beschreibung: Steriles, kristallines, weißes bis leicht gelbes Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Injektions- oder Infusionslösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Cefotaxim ist angezeigt zur Behandlung der folgenden schweren Infektionen, wenn bekannt oder wahrscheinlich ist, dass sie durch Cefotaxim-empfindliche Bakterien verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Bakterielle Pneumonie
- Komplizierte Infektionen der Nieren und der oberen Harnwege
- Schwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Genitalinfektionen, einschließlich Gonorrhoe
- Infektionen des Bauchraums (wie beispielsweise Peritonitis) (siehe Abschnitt 4.2)
- Akute bakterielle Meningitis
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sollten berücksichtigt werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Cefotaxim HEXAL kann als intravenöse Bolusinjektion, intravenöse Infusion oder intramuskuläre Injektion nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung gemäß den unten angeführten Anweisungen verabreicht werden. Dosierung und Art der Anwendung sollen sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des verursachenden Erregers und dem Zustand des Patienten richten. Die Therapie kann bereits eingeleitet werden, bevor die Ergebnisse der Empfindlichkeitstests vorliegen. Cefotaxim HEXAL hat synergistische Effekte mit Aminoglykosiden.

**Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre**

Die übliche Dosis bei Erwachsenen beträgt 2 bis 6 g täglich. Die Tagesdosis sollte aufgeteilt werden. Die Dosierung kann jedoch je nach Schweregrad der Infektion, Empfindlichkeit der Erreger und Zustand des Patienten variieren.

Dosierungsrichtlinien

*Typische Infektion, die nachweislich (oder vermutlich) durch empfindliche Mikroorganismen hervorgerufen wird:*

1 g alle 12 Stunden, entsprechend einer Tagesgesamtosis von 2 g intramuskulär oder intravenös.

*Eine Infektion, die nachweislich (oder vermutlich) von verschiedenen empfindlichen oder mäßig empfindlichen Mikroorganismen hervorgerufen wird:*

1–2 g alle 12 Stunden, entsprechend einer Tagesgesamtosis von 2–4 g.

*Schwere Infektion, die durch nicht-identifizierte Mikroorganismen verursacht wird, oder Infektionen, die nicht lokalisiert werden können:*

2 bis 3 g als Einzeldosis alle 6 bis 8 Stunden bis zu einer maximalen Tagesdosis von 12 g.

Bei schweren Infektionen ist die Kombination von Cefotaxim HEXAL mit anderen Antibiotika angezeigt.

**Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 12 Jahre)**

Die übliche Dosierung für Kleinkinder und Kinder < 50 kg beträgt 50–150 mg/kg/Tag aufgeteilt in 2 bis 4 Einzeldosen. Bei sehr schweren Infektionen können bis zu 200 mg/kg/Tag aufgeteilt in Einzeldosen erforderlich sein. Bei Kindern > 50 kg sollte die übliche Erwachsenendosierung verabreicht werden, ohne die maximale Tagesdosis von 12 g zu überschreiten.

**Neu- und Frühgeborene**

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg/kg/Tag aufgeteilt in 2 bis 4 Einzeldosen. In lebensbedrohlichen Situationen kann es erforderlich sein, die Tagesdosis zu erhöhen. Bei schweren Infektionen wurden 150–200 mg/kg/Tag verabreicht. In diesen Situationen kann die **folgende Tabelle** als Richtlinie gelten, **da es Unterschiede bei der Nierenentwicklung gibt:**

Alter	Tagesdosis Cefotaxim
0–7 Tage	50 mg/kg alle 12 Stunden
8 Tage–1 Monat	50 mg/kg alle 8 Stunden

**Ältere Patienten**

Bei normaler Nieren- und Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Weitere Empfehlungen**

Gonorrhoe

Bei Gonorrhoe ist eine Einzelinjektion (intramuskulär oder intravenös) von 0,5–1 g Cefotaxim HEXAL ausreichend. Bei komplizierten Infektionen sollten vorhandene offizielle Richtlinien berücksichtigt werden. Vor Beginn der Behandlung ist Syphilis auszuschließen.

Harnwegsinfektionen

Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen 1 g alle 12 Stunden.

Bakterielle Meningitis

Bei Erwachsenen ist eine Tagesdosis von 6 bis 12 g, bei Kindern eine Tagesdosis von 150 bis 200 mg/kg, jeweils aufgeteilt in gleichgroße Einzeldosen alle 6 bis 8 Stunden, empfohlen. Bei Neugeborenen können, bei einem Alter von 0–7 Tagen, 50 mg/kg alle 12 Stunden und bei einem Alter von 7–28 Tagen alle 8 Stunden gegeben werden.

Infektionen des Bauchraums

Infektionen des Bauchraums sollten mit Cefotaxim in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika behandelt werden die gegen anaerobe Bakterien aktiv sind.

**Dauer der Behandlung**

Die Dauer der Behandlung mit Cefotaxim HEXAL richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und hängt vom Verlauf der Erkrankung ab. Die Behandlung mit Cefotaxim HEXAL ist so lange fortzuführen, bis die Symptome abgeklungen oder die Bakterien nachweislich eradiziert worden sind. Infektionen, die durch *Streptococcus pyogenes* verursacht werden, erfordern eine Behandlungsdauer von mindestens 10 Tagen. (Eine parenterale Therapie kann vor Ablauf der 10 Tage auf eine geeignete orale Therapie umgestellt werden.)



# Cefotaxim HEXAL®

## Pulver zur Herstellung von Injektions- bzw. Infusionslösungen

### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\leq 5$  ml/min entspricht die Anfangsdosis der üblichen empfohlenen Dosis, während die Erhaltungsdosis halbiert werden soll, ohne die Dosisintervalle zu ändern.

### Dosierung bei Hämodialyse- oder Peritonealdialyse

Bei Patienten mit Häm- oder Peritonealdialyse ist eine intravenöse Injektion von 0,5 bis 2 g nach jeder Dialysebehandlung sowie alle 24 Stunden zur wirksamen Behandlung der meisten Infektionen ausreichend.

### Art der Anwendung

Um jegliches Risiko einer Infektion zu vermeiden, hat die Herstellung der Infusion unter strengen aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Nach der Herstellung der Lösung ist die Infusion unverzüglich zu verabreichen.

Cefotaxim und Aminoglykoside sollten nicht in derselben Spritze oder Durchspülung gemischt werden.

#### • Intravenöse Infusion

Zur intravenösen Kurzinfusion wird 1 g oder 2 g Cefotaxim HEXAL in 40–50 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer anderen kompatiblen Flüssigkeit (z.B. Glucose 10%) gelöst. Nach der Herstellung wird die Lösung als eine 20-minütige intravenöse Infusion verabreicht.

Zur intravenösen Dauertropfinfusion werden 2 g Cefotaxim HEXAL in 100 ml einer geeigneten Flüssigkeit gelöst, z. B. 0,9% Natriumchlorid- oder isotonische Glucose-Lösung oder andere kompatible Lösungen für Infusionen. Nach der Herstellung kann die Lösung dann als 50–60-minütige intravenöse Infusion verabreicht werden.

#### • Intravenöse Injektion

Zur intravenösen Injektion wird Cefotaxim HEXAL 0,5 g in 2 ml Wasser für Injektionszwecke, Cefotaxim HEXAL 1 g in 4 ml Wasser für Injektionszwecke und Cefotaxim HEXAL 2 g in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und dann über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten injiziert. Nach der Markteinführung wurden bei sehr wenigen Patienten, die eine rasche intravenöse Gabe von Cefotaxim über einen zentralen Venenkatheter erhielten, potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien berichtet.

#### • Intramuskuläre Injektion

Cefotaxim HEXAL 0,5 g wird in 2 ml Wasser für Injektionszwecke, Cefotaxim HEXAL 1 g in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung sollte tief int-

ramuskulär injiziert werden. Um Schmerzen bei der Injektion zu vermeiden, kann Cefotaxim HEXAL 0,5 g in 2 ml 1% Lidocainhydrochlorid und Cefotaxim HEXAL 1 g in 4 ml 1% Lidocainhydrochlorid (nur bei Erwachsenen) gelöst werden. Lösungen mit Lidocain dürfen nicht intravenös verabreicht werden. Übersteigt die Tagesgesamtdosis 2 g, ist eine intravenöse Anwendung zu wählen.

Bei schweren Infektionen wird eine intramuskuläre Injektion nicht empfohlen. Die Produktinformation des verwendeten Lidocain-haltigen Lösungsmittels ist zu beachten.

**Tabelle 1** zeigt das Verdünnungsverhältnis für die verschiedenen Größen der Durchstechflaschen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cefotaxim
- Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine
- Vorbekannte, unmittelbar einsetzende und/oder schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen ein Penicillin und gegen einen anderen Betalaktam-Wirkstoff (siehe auch Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Breitspektrum-Antibiotika kann es bei einer Langzeitanwendung zu einer Vermehrung von Erregern kommen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind. Eine regelmäßige Kontrolle des klinischen Status des Patienten ist erforderlich. Falls während der Behandlung eine Superinfektion auftritt, ist eine spezifische antimikrobielle Therapie einzuleiten, sofern dies als klinisch notwendig erachtet wird.

#### • Anaphylaktische Reaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Cefotaxim sofort abgebrochen werden und angemessene Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Vor Beginn der Behandlung sollte festgestellt werden, ob der Patient in seiner Vorgeschichte bereits schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, hervorgerufen

durch Cefotaxim, durch andere Cephalosporine oder durch andere Typen von Betalaktam-Antibiotika hatte. Vorsicht ist geboten, wenn Cefotaxim Patienten mit leichten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in der Vorgeschichte verabreicht wird.

#### • Schwere bullöse Reaktionen

Unter Cefotaxim wurden Fälle schwerwiegender bullöser Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angehalten werden, sofort ihren Arzt aufzusuchen bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn Haut- oder Schleimhautreaktionen auftreten.

#### • Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankung (z. B. pseudomembranöse Kolitis)

Insbesondere starke und/oder anhaltende Diarrhoe während oder in den ersten Wochen nach der Behandlung kann ein Hinweis auf eine *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) sein. Der Schweregrad einer CDAD kann im Bereich von leicht bis lebensbedrohlich liegen, ihre schwerste Form ist die pseudomembranöse Kolitis. Die Diagnose dieser seltenen, jedoch möglicherweise tödlich verlaufenden Erkrankung kann durch Endoskopie und/oder Histologie bestätigt werden. Bei Patienten mit Diarrhoe während oder nach der Verabreichung von Cefotaxim ist es wichtig, an diese Diagnose zu denken. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis sollte Cefotaxim sofort abgesetzt und unverzüglich eine spezifische Antibiotika-Therapie eingeleitet werden. Eine *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe kann durch Fäkaliensege gefördert werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht gegeben werden.

#### • Hämatologische Reaktionen

Da sich während der Therapie mit Cefotaxim eine Leukopenie, Neutropenie und seltener Agranulozytose entwickeln kann, sollte bei einer Behandlungsdauer von mehr als 7 Tagen das Blutbild überwacht werden. Im Fall von Neutropenie ( $< 1400$  Neutrophile/mm<sup>3</sup>) ist die Therapie zu unterbrechen.

Größe der Durchstechflasche	Art der Anwendung			
	intravenöse Kurzinfusion	intravenöse Dauertropfinfusion	Intravenöse Injektion	Intramuskuläre Injektion
0,5 g	-	-	2 ml	2 ml
1 g	40–50 ml	-	4 ml	4 ml
2 g	40–50 ml	100 ml	10 ml	-



Einige Fälle von Eosinophilie und Thrombozytopenie wurden berichtet. Diese waren nach Absetzen der Behandlung rasch reversibel. Fälle einer hämolytischen Anämie wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

**• Patienten mit Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis an die Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Vorsicht ist angebracht bei gleichzeitiger Verabreichung von Cefotaxim und Aminoglykosiden oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten, bei älteren Patienten und bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung muss die Nierenfunktion überwacht werden.

**• Neurotoxizität**

Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz können hohe Dosen von Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, zu einer Enzephalopathie führen (z. B. Bewusstseinsminderung, Bewegungsstörungen und Konvulsionen) (siehe Abschnitt 4.8).

**• Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

Nach der Markteinführung wurden bei sehr wenigen Patienten, die eine rasche intravenöse Gabe von Cefotaxim über einen zentralen Venenkatheter erhielten, potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien berichtet. Die empfohlene Zeit für eine Injektion oder Infusion sollte eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

**• Natrium-Aufnahme**

Bei Patienten, bei denen eine Natriumretention erforderlich ist, ist der Natriumgehalt von Cefotaxim (2,09 mmol/g) zu berücksichtigen.

**• Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen**

Wie bei anderen Cephalosporinen kann der Coombs-Test in manchen Patienten unter Cefotaxim-Behandlung positiv ausfallen. Dies kann auch die Kreuzprobe beeinflussen.

Harnzuckertests mit nicht spezifischen reduzierenden Reagenzien können falsch-positive Ergebnisse liefern. Dieses Phänomen tritt nicht auf bei auf Glukoseoxidase basierenden Tests.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Mit anderen Arzneimitteln**

- Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt durch eine Hemmung der renalen Ausscheidung von Cefotaxim zu höheren und länger anhaltenden Konzentrationen von Cefotaxim im Serum.

- Die gleichzeitige Behandlung mit hohen Dosen von Cephalosporinen und nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder stark wirksamen Diuretika (z. B. Furosemid) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinflussen. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird dringend empfohlen.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Die Sicherheit von Cefotaxim während der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht nachgewiesen.

Tierversuche haben bisher keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich Reproduktionstoxizität ergeben. Es liegen jedoch keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen vor.

Cefotaxim passiert die Plazenta-Schranke. Daher sollte Cefotaxim während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt jegliches potenzielle Risiko.

**Stillzeit**

Cefotaxim geht in die Muttermilch über. Eine Anwendung während der Stillzeit kann beim Säugling die physiologische Darmflora beeinträchtigen und zu Diarrhoe und Besiedelung mit *Saccharomyces* führen sowie eine Sensibilisierung hervorrufen. Unter Berücksichtigung der Notwendigkeit einer Cefotaxim-Behandlung für die stillende Mutter sollte 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**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Cefotaxim direkt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz können hohe Dosen von Cefotaxim zu einer Enzephalopathie führen (z. B. Bewusstseinsminderung, Bewegungsstörungen und Konvulsionen) (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angehalten werden, bei Auftreten dieser Symptome auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu verzichten.

**4.8 Nebenwirkungen**

siehe **Tabelle 2** auf Seite 4.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Bei der Behandlung der Borreliose kann sich in den ersten Tagen der Behandlung eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion entwickeln.

Das Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Symptome wurde nach mehreren Wochen einer Behandlung der Borreliose berichtet: Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Leukopenie, Anstieg der Leberenzyme, Atemschwierigkeiten, Gelenksbeschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Der Anstieg der Leberenzyme (ASAT, ALAT, LDH,  $\gamma$ -GT und/oder alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin wurde beobachtet. Diese Laborabweichungen übersteigen selten den zweifachen oberen Normalwert und verursachen Leberschädigungen, die in der Regel cholestatisch und in den meisten Fällen asymptomatisch sind.

**4.9 Überdosierung**

Die Symptome einer Überdosierung dürften weitgehend dem Nebenwirkungsprofil entsprechen.

Es gibt das Risiko einer reversiblen Enzephalopathie in Fällen der Verabreichung hoher Dosen von Betalaktam-Antibiotika einschließlich Cefotaxime.

Im Falle einer Überdosierung muss Cefotaxim abgesetzt und es müssen unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden; diese schließen Maßnahmen zur Beschleunigung der Elimination sowie symptomatische Behandlung von Nebenwirkungen (z. B. Konvulsionen) ein.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Serumspiegel von Cefotaxim können durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse gesenkt werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der 3. Generation

ATC-Code: J01DD01

**Wirkungsweise**

Die bakterizide Wirksamkeit von Cefotaxim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBP) wie z. B. der Transpeptidasen.

**Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Die bakterizide Wirksamkeit hängt 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.



**Tabelle 2: Nebenwirkungen**

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				Superinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukozytopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Jarisch-Herxheimer-Reaktion	Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmen, anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalopathie (z. B. Bewusstseinsbeeinträchtigung, Bewegungsstörungen) (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen				Arrhythmie nach schneller Bolusgabe über einen ZVK
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Diarrhö	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* (evtl. mit Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Rash, Pruritus, Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Einschränkung der Nierenfunktion/Anstieg von Kreatinin und Harnstoff (insbesondere bei Kom-medikation mit Aminoglykosiden)	Interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	bei i. m. Gabe: Schmerzen an der Injektionsstelle		Fieber, entzündliche Reaktionen an der Verabreichungsstelle einschließlich Phlebitis/Thrombophlebitis	bei i. m. Gabe (wenn Lidocain enthalten): Systemische Reaktionen durch Lidocain

\*Erfahrungen nach Markteinführung

Cefotaxim kann durch bestimmte Beta-laktamasen hydrolisiert werden, insbesondere durch Beta-laktamasen mit erweitertem Spektrum sog. extended spectrum beta-lactamases (ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch chromosomal kodierte induzierbare oder konstitutiv gebildete Beta-laktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Infektionen, die durch Erreger mit induzierbaren, chromosomal kodierten Beta-laktamasen verursacht werden, sollten nicht mit Cefotaxim behandelt werden, auch nicht in Fällen nachgewiesener *in-vitro*-Empfindlichkeit, da die Gefahr besteht, dass Mutanten mit konstitutiver, dereprimierter AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.

- Reduzierte Affinität von PBP3 gegenüber Cefotaxim. Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen bereits vorhandener PBP3 als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBP3 mit verminderter Affinität gegen Cefotaxim verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefotaxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBP3 nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen (Transportmechanismus) kann Cefotaxim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Ce-

fotaxim besteht mit Ceftriaxon sowie eine partielle mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

**Grenzwerte**

Die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen wurden für empfindliche und resistente Erreger bestimmt: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (V3.1 (2013-02-11)):

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	--*	--*
<i>Streptococcus</i> (Gruppe A, B, C, G)	--**	--**





Streptokokken der "Virigans" Gruppe	≤ 0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l***	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l***	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l***	> 0,12 mg/l
Nicht-Spezies-spezifische Grenzwerte****	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

\* Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen wird von der Cefoxitin-Empfindlichkeit abgeleitet, außer bei Ceftazidim, Cefixim und Ceftibuten, welche keine Grenzwerte haben und nicht für Staphylokokken-Infektionen verwendet werden sollten. Einige Methicillin-resistente *S. aureus* sind empfindlich bei Ceftarolin.

\*\* Die Empfindlichkeit von *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C und G) auf Betalaktame wird von der Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

\*\*\* Stämme mit MHK-Werten über den empfindlichen Grenzwerten sind sehr selten oder bislang nicht bekannt. Identifizierung und antimikrobielle Empfindlichkeitstests müssen für solche Isolate wiederholt werden und bei bestätigtem Nachweis muss das Isolat an ein Referenzlabor gesandt werden. Solange keine Evidenz für ein klinisches Ansprechen für bestätigte Isolate mit MHK über den aktuellen Resistenz-Grenzwerten vorhanden ist, müssen diese als re-sistent verzeichnet werden.

\*\*\*\* Grenzwerte gelten für eine tägliche intravenöse Dosis von 1 g x 3 und eine hohe Dosis von mindestens 2 g x 3.

**Empfindlichkeit**

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.

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Streptococcus agalactiae</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (einschließlich Penicillin-resistente Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>o</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> <sup>o</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>o</sup>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>€</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydomydia</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

<sup>o</sup> Die Empfindlichkeit wird durch Literaturdaten, Standardwerke und Therapieempfehlungen belegt.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei > 50 %.

<sup>%</sup> Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum-(ESBL-)bildende Stämme sind immer resistent.

<sup>€</sup> Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Cefotaxim HEXAL ist zur parenteralen Applikation bestimmt. Nach einer intravenösen Injektion von 1 g Cefotaxim betragen die mittleren Konzentrationen nach 5 Minuten etwa 81–102 mg/l und etwa 167–214 mg/l 8 Minuten nach intravenöser Injektion von 2 g Cefotaxim.

Nach intramuskulärer Injektion von 1 g Cefotaxim werden innerhalb 30 Minuten mittlere Plasmakonzentrationen von 20 mg/ml erreicht.

**Verteilung**

Cefotaxim penetriert gut in die verschiedenen Kompartimente. Therapeutisch wirksame Arzneimittelkonzentrationen, die die minimale Hemmkonzentration der weit verbreiteten Erreger überschreiten, werden schnell erreicht.

Die Konzentration im Liquor cerebrospinalis ist bei nicht entzündeten Meningen gering, Cefotaxim überwindet aber normalerweise bei Entzündungen der Meningen die Blut-Hirn-Schranke in Konzentrationen, die über der MHK der empfindlichen Erreger liegen (3–30 µg/ml). Cefotaxim Konzentrationen (0,2–5,4 µg/ml), die hemmend für die meisten Gram-negativen Bakterien sind, werden im eitrigem Sputum, Bronchialsekret und in der Flüssigkeit des Pleuralraumes nach Dosen von 1 oder 2 g erreicht. Konzentrationen, die wahrscheinlich gegen die meisten empfindlichen Erreger wirksam sind, werden nach therapeutischen Dosen ebenso in den weiblichen Geschlechtsorganen, der Flüssigkeit des Mittelohrs, dem Prostatagewebe, der Interstitiumflüssigkeit, der Peritonealflüssigkeit und der Gallenblasenwand erreicht. Hohe Konzentrationen von Cefotaxim und O-Desacetylcefotaxim werden in der Gallenflüssigkeit erreicht.

Cefotaxim passiert die Plazenta und erreicht hohe Konzentrationen im Fruchtwasser und fetalen Gewebe (bis zu 6 mg/kg). Kleine Mengen von Cefotaxim gehen in die Muttermilch über.

Die Proteinbindung von Cefotaxim beträgt etwa 25–40 %.

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

**Biotransformation**

Cefotaxim wird beim Menschen teilweise metabolisiert. Etwa 15–25 % der parenteralen Dosis werden in den Metaboliten O-Desacetylcefotaxim überführt, welcher ebenfalls antibiotische Aktivität hat.

**Ausscheidung**

Die Ausscheidung von Cefotaxim und O-Desacetylcefotaxim erfolgt überwiegend über die Nieren. Nur ein kleiner Teil (2 %)



von Cefotaxim wird mit der Galle ausgeschieden. Im 6-Stunden-Sammelurin werden 40–60 % der verabreichten Dosis als unverändertes Cefotaxim und 20 % als O-Desacetylcefotaxim wiedergefunden. Nach Gabe eines radioaktiv markierten Cefotaxim werden mehr als 80 % im Urin wiedergefunden, davon entfielen 50–60 % auf unverändertes Cefotaxim und der Rest auf Metabolite.

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

Die Serumhalbwertszeiten für Cefotaxim und O-Desacetylcefotaxim liegen normalerweise bei 50–80 bzw. 90 Minuten. Bei älteren Patienten liegt die Serumhalbwertszeit bei 120–150 min.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 3–10 ml/min) kann die Serumhalbwertszeit auf 2,5–3,6 Stunden verlängert sein.

Bei Neugeborenen werden die pharmakokinetischen Daten beeinflusst durch Schwangerschaft und kalendarisches Alter, die Halbwertszeit ist verlängert bei Frühgeborenen und Neugeborenen des gleichen Alters mit einem geringen Geburtsgewicht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zur Reproduktionstoxizität zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen.

Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach intravenöser Verabreichung von 1 g Cefotaxim während der Geburt wurden im Nabelschnurblut während der ersten 90 Minuten nach Applikation Werte von 14 µg/ml gemessen, die dann am Ende der zweiten Stunde nach Applikation auf etwa 2,5 µg/ml zurückgingen. Im Fruchtwasser wurde die höchste Konzentration von 6,9 µg/ml nach 3–4 Stunden gemessen. Dieser Wert liegt über der MHK der meisten Gram-negativen Bakterien.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Cefotaxim soll nicht in einer Spritze oder Infusionslösung zusammen mit anderen Antibiotika, insbesondere Aminoglykoside, verabreicht werden.

Cefotaxim HEXAL soll nicht mit Lösungen, die Natriumbicarbonat enthalten, gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre

Geöffnetes und gebrauchsfertiges Arzneimittel: zur sofortigen Verwendung.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnet: Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Art der Behältnisse:

*Cefotaxim HEXAL 0,5 g*

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

15 ml Durchstechflaschen aus Klarglas, hydrolytische Klasse III mit halogenierten Butyl-Gummistopfen

*Cefotaxim HEXAL 1 g*

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung:

20 ml Durchstechflaschen aus Klarglas, hydrolytische Klasse III mit halogenierten Butyl-Gummistopfen

*Cefotaxim HEXAL 2 g*

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung:

20 ml Durchstechflaschen aus Klarglas, hydrolytische Klasse III mit halogenierten Butyl-Gummistopfen

50 ml Durchstechflaschen aus Klarglas, hydrolytische Klasse II mit halogenierten Isobuten-Isopren-Gummistopfen

Packungen:

1 Durchstechflasche pro Faltschachtel  
1 Durchstechflasche pro Faltschachtel in Packungen mit 10 Faltschachteln

Klinikpackungen:

1 Durchstechflasche pro Faltschachtel in Packungen mit 5 Faltschachteln  
1 Karton mit 10 Durchstechflaschen  
1 Karton mit 25 Durchstechflaschen  
1 Karton mit 50 Durchstechflaschen  
1 Karton mit 100 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Bei der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung sollte aseptisch gearbeitet werden. Die gebrauchsfertige Lösung sollte sofort verabreicht werden.

Cefotaxim ist kompatibel mit verschiedenen häufig verwendeten intravenösen Infusionslösungen:

- Wasser für Injektionszwecke
- 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung
- 5%ige Glucose-Lösung
- 5%ige Glucose-Lösung/0,9%ige Natriumchlorid-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung
- Dextran 40 in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung
- Dextran 40 in 5%iger Glucose-Lösung

Die Kompatibilität von Cefotaxim mit anderen Infusionslösungen sollte vor der Verwendung untersucht werden.

Nach der Herstellung sollte die Lösung klar und blass-gelb bis braun-gelb sein. Die Lösung nicht verwenden, wenn Substanzpartikel sichtbar sind. Es darf nur eine Dosis entnommen werden. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

Anweisungen zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung siehe unter 4.2.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

**Hexal AG**

Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax.: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Cefotaxim HEXAL 0,5 g*  
54338.00.00

*Cefotaxim HEXAL 1 g*  
54338.01.00

*Cefotaxim HEXAL 2 g*  
54338.02.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
23. September 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
24. Oktober 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig