

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cefotaxim Fresenius 1 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 1,048 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 1 g Cefotaxim.

Sonstiger Bestandteil:

1 Durchstechflasche enthält ca. 2,18 mmol (48 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 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer 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	Einzel-dosis Cefotaxim	Dosierungs-intervall	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 und Dauer der Anwendung

#### Intravenöse Injektion

Zur i.v. Injektion wird 1 g Cefotaxim in mindestens 4 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.

### Intramuskuläre Injektion

Zur intramuskulären Injektion wird 1 g Cefotaxim in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Anschließend sollte die Injektion tief intraglutäal erfolgen. Schmerzen bei der i.m. Injektion können durch Lösen von 1 g Cefotaxim in 4 ml Lidocainlösung 1 % vermieden werden. Die Produkteigenschaften des verwendeten Lidocains sind dabei zu beachten. Cefotaxim Fresenius 1 g mit Lidocainbeimischung sollte nicht an Kinder im ersten Lebensjahr verabreicht werden.

Die intramuskuläre Anwendung ist besonderen klinischen Situationen im Einzelfall vorbehalten und sollte einer gesonderten Nutzen-Risiko-Abschätzung unterzogen werden. Es empfiehlt sich, einseitig nicht mehr als 4 ml zu injizieren. Übersteigt die Tagesdosis 2 g Cefotaxim oder wird Cefotaxim Fresenius 1 g häufiger als zweimal täglich injiziert, wird die i.v. Injektion empfohlen.

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 sonstigen Bestandteile.

Vorbekannte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie gegen Penicilline oder andere Beta-Laktam-Anti-

biotika 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 Beta-Laktam-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 Monaten 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.

Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate unter 10 ml/min) gelten eigene Dosierungsrichtlinien (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Kombination von Cefotaxim mit potentiell 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. 2,18 mmol (48 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Cefotaxim/andere 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.

##### Cefotaxim/Probenecid

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

##### Cefotaxim/potentiell nephrotoxische Arzneimittel und Schleifendiuretika

Bei Kombination von Cefotaxim mit potentiell 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.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Für Cefotaxim liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Cefotaxim passiert die Plazenta.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung schließen.

Dennoch sollte Cefotaxim während der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten, nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

##### Stillzeit

Cefotaxim geht nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach einer i.v. Bolus-Injektion von 1,0 g wurden Höchstkonzentrationen von 0,25–0,52 µg/ml in der Milch nach 2–3 Stunden gemessen; die Halbwertszeit von Cefotaxim in der Milch betrug 2,4–3,9 Stunden.

Bei einer Anwendung von Cefotaxim während der Stillzeit kann es bei Säuglingen zu Störungen der Darmflora mit Durchfall, zur

Sprosspilzbesiedlung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen.

#### 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 Abschnitt 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 auf Seite 3

#### 4.9 Überdosierung

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

##### **a) 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.

##### **b) Notfallmaßnahmen**

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

##### Pharmakotherapeutische Gruppe:

Andere Beta-Laktam-Antibiotika – Cephalosporine der 3. Generation

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.

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)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Durch Pilze oder resistente Bakterien verursachte Superinfektionen z. B. orale oder vaginale Candidose (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukozytopenie, Granulozytopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Neutropenie, Arganulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Jarisch-Herxheimer-Reaktion**	Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie) bis hin zum anaphylaktischen Schock (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalopathie (z. B. Bewusstseinsbeeinträchtigung, zentralnervöse Erregungszustände, Myoklonien, Bewegungsstörungen) insbesondere bei hohen Dosen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Herzerkrankungen</b>				Tachykardie, Arrhythmie nach schneller Bolusgabe über einen ZVK
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfälle	Enterocolitis (hämorrhagische), Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Leichte, vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (ALAT, ASAT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, LDH) und/oder des Bilirubins***	Hepatitis* (evt. mit Ikterus)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Urtikaria, Exantheme, Pruritus		Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Gelenkbeschwerden (z. B. Schwellungen)		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Einschränkung der Nierenfunktion/Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum (insbesondere bei Komedikation mit Aminoglykosiden)	Akute interstitielle Nephritis	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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, Leberenzym erhöhungen, 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.

# Cefotaxim Fresenius 1 g

# Fresenius Kabi

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

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

## Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

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

Erreger	Sensibel	Resistent
<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

\* Für Staphylokokken wird das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

\*\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

## Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: August 2009):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> <sup>o</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>no</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>no</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>no</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>o</sup>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>no</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>o</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>Proteus vulgaris</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>Chlamydomyphila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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

<sup>\*</sup> Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10%.

<sup>no</sup> Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cefotaxim wird parenteral appliziert. Nach intravenöser Injektion von 1 g Cefotaxim betragen 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 gewebeängig, 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 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 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 Halbwertszeit 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<sub>50</sub> nach i.v. Gabe im Tierversuch unterschiedlich. Bei Maus und Ratte beträgt sie 9–11 g/kg KG. Bei subkutaner Applikation liegen die LD<sub>50</sub>-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 Potential.

#### 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 Konzentrationen 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

3 Jahre

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

#### Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung

Nach Rekonstitution in Wasser für Injektionszwecke oder nach Rekonstitution in 1%iger Lidocainlösung (Cefotaxim Fresenius 1 g):

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 1,048 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 1 g Cefotaxim in mindestens 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Zur intramuskulären Injektion wird 1 g Cefotaxim in mindestens 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Zur Vermeidung von Schmerzen durch die Injektion kann 1 g Cefotaxim in 4 ml 1%iger Lidocainhydrochloridlösung gelöst werden (nur für Erwachsene).

#### 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  
D-61346 Bad Homburg v.d.H.  
Tel: 06172/686-0

## 8. Zulassungsnummer(n)

43128.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

02.02.2000/19.12.2011

## 10. Stand der Information

März 2012

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig