

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefotaxim-MIP 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Cefotaxim-MIP 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefotaxim-MIP 1 g:

1 Durchstechflasche enthält 1,048 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 1 g Cefotaxim. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 48 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Cefotaxim-MIP 2 g:

1 Durchstechflasche enthält 2,096 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 2 g Cefotaxim. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 96 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung Weißes oder leicht gelbliches hygroskopisches Pulver.

pH-Wert der in Wasser rekonstituierten Lösung: 4,5 - 6,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Schwere Infektionen, wenn diese durch Cefotaxim-empfindliche Erreger verursacht sind (s. Punkt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften):

- Bakterielle Pneumonie
- Schwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis
- Infektionen der Genitalien, einschließlich Gonorrhö
- Intraabdominale Infektionen (z. B. Peritonitis)
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Assoziation mit einer der o.g. Infektionen steht oder für die ein Verdacht auf Assoziation mit diesen besteht
- Bakterielle Endokarditis
- Bakterielle Meningitis
- Perioperative Prophylaxe. Für chirurgische Operationen, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko mit anaeroben Organismen besteht, z. B. bei kolorektaler Chirurgie wird eine Kombinationstherapie mit einem geeigneten, gegen anaerobe Bakterien wirkenden Arzneimittel empfohlen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Cefotaxim-MIP zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Gesamtzustand des Patienten.

Für **Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren** werden die nachfolgenden Dosierungsrichtlinien empfohlen.

Art der Infektion	Einzeldosis	Dosisintervall	Tagesdosis
Infektionen, bei denen ein empfindlicher Erreger nachgewiesen oder vermutet werden kann	1 g	12 h	2 g
Infektionen, bei denen verschiedene empfindliche bzw. unterschiedlich empfindliche Erreger nachgewiesen oder vermutet werden können	2 g	12 h	4 g
unklare bakterielle Erkrankungen, die nicht lokalisiert werden können; Patienten mit bedrohlichen Zuständen	2 - 3 g	8 - 6 h	6 - 12 g

Zur perioperativen Prophylaxe wird die Gabe von 1 - 2 g Cefotaxim 30 bis 60 Minuten vor Operationsbeginn empfohlen. In Fällen, bei denen die Operation eine Dauer von 90 Minuten überschreitet, ist eine zusätzliche Dosis zu verabreichen.

Zur Behandlung einer Gonorrhö genügt im Allgemeinen die einmalige i.m.-Gabe von 0,5 g Cefotaxim bzw. von 1 g bei weniger empfindlichen Keimen. Bei komplizierten Infektionen sind vorhandene offizielle Empfehlungen zu berücksichtigen. Vor Therapiebeginn ist auf Lues zu untersuchen.

Zur Behandlung einer bakteriellen Meningitis beträgt die empfohlene Tagesdosis 6 - 12 g, verabreicht in gleichgroßen Dosen alle 6 - 8 Stunden.

Intraabdominale Infektionen sind mit Cefotaxim in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika, die wirksam gegen anaerobe Bakterien sind, zu behandeln.

Für **Säuglinge und Kinder bis 12 Jahren** (< 50 kg Körpergewicht) werden die nachfolgenden Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Je nach Schwere der Infektion 50 bis 100 mg/kg/Tag aufgeteilt in gleichgroße Einzeldosen, die in 12- bis 6-stündigen Abständen gegeben werden.

In Einzelfällen wurden in lebensbedrohlichen Situationen bis zu 200 mg/kg/Tag verabreicht und gut vertragen.

Bei Kindern > 50 kg ist die normale Dosis für Erwachsene zu verabreichen, wobei eine maximale Tagesdosis von 12 g nicht überschritten werden darf.

Aufgrund der noch unausgereiften Nierenfunktion ist bei Frühgeborenen eine Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht nicht zu überschreiten.

Zur Behandlung einer bakteriellen Meningitis beträgt die empfohlene Tagesdosis bei Kindern 150 - 200 mg/kg/Tag, verabreicht in gleichgroßen Dosen alle 6 - 8 Stunden, bei Neugeborenen (0 - 7 Tage) 50 mg/kg/Tag, alle 12 Stunden und bei Neugeborenen (7 - 28 Tage) 50 mg/kg/Tag, alle 8 Stunden.

Zur perioperativen Prophylaxe wird die Gabe der errechneten Dosis 30 - 60 Minuten vor Operationsbeginn empfohlen. In Fällen, bei denen die Operation eine Dauer von 90 Minuten überschreitet, ist eine zusätzliche Dosis zu verabreichen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 5 ml/min ist die Erstdosis entsprechend der empfohlenen üblichen Dosis, aber die Erhaltungsdosis ist um die Hälfte zu

reduzieren, ohne die Häufigkeit der Dosisgabe zu ändern. Zur Bestimmung der benötigten Dosis können Blutuntersuchungen durchgeführt werden.

Dosierung bei Dialyse oder Peritonealdialyse

Am Tag der Dialyse muss Cefotaxim nach der Dialyse gegeben werden.

Bei Haemo- und Peritonealdialysepatienten ist eine intravenöse Injektion von 0,5 - 2 g, die am Ende jeder Dialysebehandlung verabreicht und alle 24 Stunden wiederholt wird, ausreichend, um die meisten Infektionen wirksam zu behandeln.

Art der Anwendung:

Cefotaxim-MIP 1 g ist zur intravenösen und intramuskulären Anwendung bestimmt.

Cefotaxim-MIP 2 g ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

i.v.-Infusion:

Kurzinfusion:

1 - 2 g Cefotaxim-MIP werden in 40 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer anderen gebräuchlichen Infusionslösung gelöst und anschließend langsam über einen Zeitraum von ca. 20 Minuten i.v. infundiert.

Dauerinfusion:

2 g Cefotaxim-MIP werden in 100 ml isotonischer Kochsalz- oder Glukoselösung bzw. einer anderen gebräuchlichen Infusionslösung gelöst und anschließend über einen Zeitraum von 50 - 60 Minuten i.v. infundiert.

i.v.-Injektion:

Cefotaxim-MIP 1 g wird in 4 ml und Cefotaxim-MIP 2 g in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und anschließend langsam über 3 - 5 Minuten i.v. injiziert bzw. nach Abklemmen des Infusionsschlauches in das distale Schlauchende injiziert. Beobachtungen seit der Markteinführung zeigen, dass bei sehr wenigen Patienten, die eine rasche intravenöse Verabreichung von Cefotaxim durch den Zentralvenenkatheter erhielten, potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftraten.

i.m.-Injektion:

Zur intramuskulären Injektion wird Cefotaxim-MIP 1 g in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und anschließend tief intraglutäal injiziert. Schmerzen bei der i.m.-Injektion können durch Rekonstitution mit 4 ml Lidocainlösung 1 % vermieden werden. Lösungen, die Lidocain enthalten, dürfen nicht intravenös injiziert werden, da Lidocain bei intravasaler Gabe zu Unruhe, Tachykardie, Reizleitungsstörungen sowie Erbrechen und Krämpfen führen kann. Kindern im ersten Lebensjahr ist Cefotaxim-MIP mit Lidocainbeimischung nicht zu verabreichen. Es wird empfohlen, einseitig nicht mehr als 4 ml zu injizieren.

Übersteigt die Tagesdosis 2,0 g Cefotaxim bzw. muss Cefotaxim-MIP 1 g häufiger als 2-mal täglich verabreicht werden, wird die i.v.-Gabe empfohlen.

Kombinationstherapie:

Eine Kombinationstherapie von Cefotaxim-MIP mit anderen Antibiotika ist bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen angezeigt. Bei der Kombination mit Aminoglykosiden muss die Nierenfunktion beobachtet 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.

Zu Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine.
- Frühere plötzliche und/oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillin oder anderen Betalaktam-Antibiotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktionen

Bei Patienten, die Cefotaxim erhielten, wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Cefotaxim sofort abgebrochen und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Da eine Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Cephalosporinen besteht, hat die Anwendung bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte leichte Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika auftraten, nur unter strenger ärztlicher Überwachung zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Bei Patienten mit allergischer Diathese oder Asthma ist bei einer Therapie mit Betalaktam-Antibiotika Vorsicht geboten.

Schwere Hautreaktionen

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

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

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

Mit Clostridium difficile assoziierte Erkrankungen

Das Auftreten starker anhaltender und/oder blutiger Durchfälle während oder nach einer Behandlung mit Antibiotika kann ein Hinweis auf eine durch *Clostridium difficile* verursachte Erkrankung sein, deren schwerste Form die pseudomembranöse Kolitis ist.

Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis muss Cefotaxim-MIP sofort abgesetzt und eine spezifische Therapie unverzüglich eingeleitet werden (z. B. Vancomycin oral). Peristaltik-hemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Folgeinfektionen

Wie bei jeder Antibiotika-Therapie kann vor allem eine länger dauernde Behandlung mit Cefotaxim-MIP zur Überwucherung mit unempfindlichen Mikroorganismen führen. Der Zustand des Patienten muss daher regelmäßig überprüft werden, um gegebenenfalls bei Auftreten einer Folgeinfektion

geeignete Maßnahmen ergreifen zu können.

Hämatologische Reaktionen

Leukopenie, Neutropenie und, seltener, Agranulozytose können während der Behandlung mit Cefotaxim auftreten, vor allem wenn sich die Anwendung über einen längeren Zeitraum erstreckt. Bei Behandlungsdauer von mehr als 7 - 10 Tagen, sollte der Anteil der weißen Blutkörperchen beobachtet und die Behandlung im Falle einer Neutropenie abgebrochen werden.

Es wurden einige Fälle von Eosinophilie und Thrombozytopenie berichtet, die sich nach Abbruch der Behandlung schnell zurückbildeten. Fälle von hämolytischer Anämie wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis entsprechend der berechneten Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn Cefotaxim zusammen mit Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Substanzen verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Die Nierenfunktion muss bei diesen Patienten regelmäßig überwacht werden, ebenso bei älteren Patienten und bei solchen mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion.

Neurotoxizität

Bei Gabe von Betalaktam-Antibiotika in hohen Dosen und insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen besteht das Risiko vorübergehender Enzephalopathien (z. B. Bewusstseinsstörungen, Koordinationsstörungen, Konvulsionen) (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle von auftretenden Krampfanfällen sind die üblichen Notfallmaßnahmen angezeigt und die Behandlung mit Cefotaxim-MIP nach Abwägung von Nutzen und Risiko ggf. zu beenden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ist die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden erforderlich, müssen die beiden Präparate getrennt verabreicht werden. Weiters sind in diesem Fall ebenfalls regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich.

Vor Beginn einer Therapie gegen Gonorrhö ist auf Lues zu untersuchen.

Wenn Cefotaxim-MIP über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) zu schnell (in weniger als 1 Minute) injiziert wird, kann es zu schweren Herzrhythmusstörungen kommen.

Cefotaxim-MIP mit Lidocainbeimischung zur intramuskulären Injektion ist nicht bei Kindern im 1. Lebensjahr anzuwenden.

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

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

Bei Glukosebestimmungen in Harn und Blut kann es methodenabhängig zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen kommen; dies lässt sich durch die Anwendung enzymatischer Methoden vermeiden.

Natrium-Aufnahme

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Natrium pro Gramm Cefotaxim. Wenn eine natriumarme Diät einzuhalten ist, ist dies zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cefotaxim/andere Antibiotika

Cefotaxim darf 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/Urikosurika

Probenecid beeinträchtigt den tubulären Transfer von Cefotaxim in der Niere und führt in therapeutischen Dosen zu einer ungefähr zweifach erhöhten Cefotaxim-Exposition und zu einer um die Hälfte reduzierten renalen Clearance. Auf Grund der großen therapeutischen Breite von Cefotaxim ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Dosisreduktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann dagegen eine Dosisanpassung notwendig sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cefotaxim/Aminoglykoside und Diuretika

Wie andere Cephalosporine kann Cefotaxim die nephrotoxischen Effekte von nierenschädigenden Arzneimitteln wie z. B. Aminoglykosiden oder Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) verstärken. Daher muss die Nierenfunktion von Patienten, die solche Arzneimittel erhalten, überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die sichere Anwendung von Cefotaxim während der Schwangerschaft wurde nicht belegt. Tierstudien zeigten keine direkt oder indirekt schädigenden Effekte im Sinne einer Reproduktionstoxizität.

Es liegen allerdings keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Cefotaxim passiert die Plazenta-Schranke. Daher ist Cefotaxim während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, der erwartete Nutzen übersteigt die potentiellen Risiken.

Stillzeit

Cefotaxim geht in die Muttermilch über.

Eine Beeinflussung der physiologischen Darmflora des Säuglings, die zu Durchfall und Sprosspilzbesiedlung führen kann, und eine Sensibilisierung des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden.

Daher muss abgewogen werden, ob das Stillen unterbrochen oder ob auf die Behandlung mit Cefotaxim verzichtet werden soll. Dabei müssen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

Es liegt kein Hinweis dafür vor, dass Cefotaxim direkt die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Hohe Dosen Cefotaxim können, vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu einer Enzephalopathie führen (z. B. Beeinträchtigung des Bewusstseins, anormale Bewegungen und Krämpfe) (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darüber zu informieren, dass bei Auftreten derartiger Symptome auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen verzichtet werden soll.

4.8 Nebenwirkungen

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

* Erfahrungen nach Markteinführung

Jarisch-Herxheimer-Reaktionen

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

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

Hautauschlag, Juckreiz, Fieber, Leukopenie, Anstieg der Leberenzyme, Atembeschwerden, Gelenkschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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 Betalactame beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

Notfallmaßnahmen

Bei Überdosierung sind - neben dem Absetzen des Arzneimittels - gegebenenfalls eliminationsbeschleunigende Maßnahmen erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Serumkonzentration von Cefotaxim kann durch Peritoneal- oder Hämodialyse reduziert werden. Zentral ausgelöste Krämpfe können mit Diazepam oder Phenobarbital, nicht jedoch mit Phenytoin behandelt werden. Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Sofortmaßnahmen, möglichst mit den ersten Anzeichen des Schocks, einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Beta-Laktam-Antibiotika, Cephalosporine der 3. Generation, Cefotaxim

ATC-Code: J01DD01

Der Wirkmechanismus von Cefotaxim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBP) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefotaxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefotaxim kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalaktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Betalaktamase und *in-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefotaxim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefotaxim verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefotaxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefotaxim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

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

Grenzwerte

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 spp.</i>	– 1)*	– 1)*
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G)	– 2)	– 2)
<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 ³⁾	> 2 mg/l ³⁾

¹⁾ Für *Staphylococcus spp.* wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

²⁾ Für *Streptococcus spp.* (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

³⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 1 g x 3 und eine Höchstdosis von mindestens 2 g x 3.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> [°]
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i> [°]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> [°]
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [°]
<i>Neisseria meningitidis</i> [°]
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter</i> spp.

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
- ³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate <10%.
- % Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 verteilt sich gut in verschiedene Gewebe. Ein therapeutischer Wirkstoffspiegel, der die minimalen Hemmkonzentrationen für übliche Erreger übersteigt, wird rasch erreicht. Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind niedrig, wenn die Meningen nicht entzündet sind, bei entzündeten Meningen passiert Cefotaxim aber üblicherweise die Blut-Hirn-Schranke in Konzentrationen oberhalb der MHK der empfindlichen Erreger (3 - 30 µg/ml). Cefotaxim-Konzentrationen (0.2 - 5.4 µg/ml), die sich hemmend auf die meisten Gram-negativen Bakterien auswirken, werden in eitrigem Sputum, in der Bronchialschleimhaut und im Pleurasekret nach Gabe von 1 oder 2 g erreicht.

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

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

Biotransformation

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 (Beta-lactamring) Lactons unterliegt. Diese werden ebenfalls im Urin ausgeschieden.

Elimination

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.

Bei Neugeborenen wird die Pharmakokinetik beeinflusst durch das Gestationsalter und das chronologische Alter, wobei die Halbwertszeit in Frühgeborenen und in gleichaltrigen Säuglingen mit geringem Geburtsgewicht verlängert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität

In Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität zeigte Cefotaxim eine sehr geringe Toxizität.

Mutagenes Potential

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

Reproduktionstoxizität

Cefotaxim passiert die Plazenta. 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

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

Mit Cefotaxim-MIP sind nicht kompatibel:

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 6 Stunden bei 25 °C bzw. 24 Stunden bei 2 - 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung 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!

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Glastyp III) mit Halogenbutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe

Packungsgrößen:

1, 5, 10, 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung der Lösung siehe Abschnitt 4.2.

Kompatibilität mit Infusionslösungen

Cefotaxim-MIP ist kompatibel mit:

- Wasser für Injektionszwecke
- Isotonischer NaCl-Lösung
- Glukoselösung 5 %

Die allgemeinen sterilen Bedingungen bei der Zubereitung von Parenteralia sind einzuhalten, insbesondere wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unmittelbar nach Rekonstitution verabreicht wird.

Nur klare bis höchstens schwach gelblich verfärbte Lösungen verwenden. Nur zur einmaligen Entnahme!

7. INHABER DER ZULASSUNG

MIP Pharma Austria GmbH
Maria-Theresien-Str. 7/II
A-6020 Innsbruck

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cefotaxim-MIP 1 g: 1-31395

Cefotaxim-MIP 2 g: 1-31396

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Cefotaxim-MIP 1 g: Datum der Erteilung der Zulassung: 20.07.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Cefotaxim-MIP 2 g: Datum der Erteilung der Zulassung: 20.07.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.