

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g**

(Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)

Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g

(Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung)

Cefotaxim-ratiopharm® 2,0 g

(Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g**

Jede Durchstechflasche mit 0,524 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 0,524 g Cefotaxim-Natrium (entsprechend 0,5 g Cefotaxim).

Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g

Jede Durchstechflasche mit 1,048 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält 1,048 g Cefotaxim-Natrium (entsprechend 1,0 g Cefotaxim).

Cefotaxim-ratiopharm® 2,0 g

1 Durchstechflasche mit 2,096 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält 2,096 g Cefotaxim-Natrium (entsprechend 2,0 g Cefotaxim).

Sonstiger Bestandteil: Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM**Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis leicht gelbes Pulver.

Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g

Cefotaxim-ratiopharm® 2,0 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Weißes bis leicht gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Schwere akute und chronische bakterielle Infektionen, wenn diese durch Cefotaxim-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht sind:

- Infektionen der Atemwege
- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereiches
- Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Infektionen der Geschlechtsorgane, einschl. Gonorrhoe
- Infektionen des Bauchraumes (einschl. Peritonitis)
- Hirnhautentzündung (Meningitis)
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Herzinnenhautentzündung (Endokarditis)
- Lyme-Borreliose (insbesondere Stadien II und III) (vorwiegend durch Zeckenbisse ausgelöste Infektion)

sowie zur Vorbeugung gegen Infektionen (perioperative Prophylaxe) bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen.

Cefotaxim-ratiopharm® ist zur Behandlung der Lues nicht geeignet.

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 Kinder über 12 Jahre erhalten im Allgemeinen 1–2 g Cefotaxim alle 12 h. In schweren Fällen kann die Tagesdosis bis auf 12 g erhöht werden. Tagesdosen bis zu 6 g können auf mindestens 2 Einzelgaben im Abstand von 12 h verteilt werden. Höhere Tagesdosen müssen auf mindestens 3–4 Einzelgaben im Abstand von 8 bzw. 6 h verteilt werden.

Unten stehende Tabelle kann als Dosierungsrichtlinie gelten.

Zur Behandlung der Gonorrhoe bei Erwachsenen wird als einmalige Gabe 0,5 g Cefotaxim, entsprechend 1 Durchstechflasche Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g, i.m. verabreicht. Bei weniger empfindlichen Keimen kann evtl. eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Vor Therapiebeginn ist auf Lues zu untersuchen.

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

Spezielle Dosierungsempfehlungen**Lyme-Borreliose**

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

Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre erhalten je nach Schwere der Infektion 50–100 (–150) mg Cefotaxim/kg KG/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/kg KG erforderlich sein.

Bei Frühgeborenen sollten unter Berücksichtigung der noch nicht voll ausgereiften Nieren-Clearance Dosen von 50 mg Cefotaxim/kg KG/Tag nicht überschritten werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/min oder weniger ist die Erhaltungsdosis auf die Hälfte der normalen Dosis zu reduzieren. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 5 ml/min oder weniger scheint eine Reduktion der Erhaltungsdosis auf 1 g Cefotaxim (aufgeteilt in 2 Einzelgaben im Abstand von 12 h) angemessen zu sein. Die angegebenen Empfehlungen beruhen auf Erfahrungen bei Erwachsenen.

Da Cefotaxim durch Hämodialyse in großem Umfang eliminiert wird, sollte bei Patienten, die dialysiert werden, nach dem Dialysevorgang eine zusätzliche Dosis verabreicht werden.

Art der Anwendung**Intravenöse Injektion**

Zur i.v.-Injektion wird Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g in mindestens 2 ml, Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g in mindestens 4 ml und Cefotaxim-ratiopharm® 2,0 g in mindestens 10 ml Aqua ad injectabilia gelöst und anschließend während 3–5 min direkt in die Vene oder nach Abklemmen des Infusionsschlauches in das distale Schlauchende injiziert.

Infusion

Zur Kurzinfusion werden 1 bzw. 2 g Cefotaxim in 40–50 ml Aqua ad injectabilia oder einer kompatiblen Infusionslösung gelöst und anschließend über einen Zeitraum von 20 min i.v. infundiert.

Zur Dauertropfinfusion werden 2 g Cefotaxim in 100 ml isotonischer Natriumchlorid- oder Glucoselösung gelöst und anschließend über einen Zeitraum von 50–60 min i.v. infundiert. Zur Lösung kann auch eine andere kompatible Infusionslösung verwendet werden.

Intramuskuläre Injektion

Zur i.m.-Injektion wird Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g in 2 ml bzw. Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g in 4 ml Aqua ad injectabilia gelöst. Anschließend sollte die Injektion tief intragluteal erfolgen. Schmerzen bei der i.m.-Injektion können durch Lösen von Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g in 2 ml bzw. von Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g in 4 ml Lidocainlösung 1 % vermieden werden. Eine intravasale Injektion ist dabei zu vermeiden, da Lidocain bei intravasaler Gabe zu Unruhe, Tachykardie, Reizleitungsstörungen sowie Erbrechen und Krämpfen führen kann. Cefotaxim-ratiopharm® mit Lidocain-

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

Cefotaxim-ratiopharm®

ratiopharm
GmbH

beimischung sollte nicht an Kinder im 1. Lebensjahr verabreicht werden.

Es empfiehlt sich, einseitig nicht mehr als 4 ml zu injizieren. Übersteigt die Tagesdosis 2 g Cefotaxim oder wird **Cefotaxim-ratiopharm®** häufiger als 2-mal täglich injiziert, wird die i. v.-Injektion empfohlen.

Intraarterielle Anwendung

2 g Cefotaxim werden in 50 ml Dextran 40 (Herstellerinformation beachten) gelöst und mittels Perfusorpumpe innerhalb von 45 min in die Arteria femoralis injiziert. Die Gabe kann 2-mal täglich erfolgen. Gegebenenfalls kann zusätzlich **Cefotaxim-ratiopharm®** i. v. injiziert werden.

Zur Haltbarkeit der rekonstituierten und fertig zubereiteten Lösungen siehe Abschnitt 6.3.

Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie von **Cefotaxim-ratiopharm®** 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 Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cefotaxim oder andere Cephalosporine

Eine Parallelallergie mit anderen β -Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline u. a.) kann bestehen.

Die Anwendung von **Cefotaxim-ratiopharm® 0,5/1,0 g** mit Lidocainbeimischung zur i. m.-Injektion ist bei Kindern im 1. Lebensjahr nicht angezeigt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cefotaxim sollte mit besonderer Vorsicht bei Personen angewendet werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Nesselsucht) ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Injektions- bzw. Infusionsbehandlung erhöht.

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

Bei gleichzeitiger oder anschließender Therapie mit möglicherweise nierenschädigenden Arzneimitteln (z. B. Aminoglykosiden) sollte die Nierenfunktion besonders überwacht werden, da es zu einer Verstärkung der nierentoxischen Wirkung kommen kann.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. In Abhängigkeit von der Indikation ist eine Beendigung der Therapie mit Cefotaxim 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.

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

Bei längerer Anwendung sollten Leber- und Nierenfunktion überwacht werden.

Bei einer länger als 10 Tage dauernden Therapie sollen Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g

Eine Durchstechflasche enthält 1 mmol (24 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g

Eine Durchstechflasche enthält 2,1 mmol (48 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

Cefotaxim-ratiopharm® 2,0 g

Eine Durchstechflasche enthält 4,2 mmol (96 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) 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/potenziell nephrotoxische Arzneimittel und Schleifendiuretika

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

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

Unter der Behandlung mit Cefotaxim 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Erfahrungen mit einer Anwendung von Cefotaxim am Menschen während der Schwangerschaft liegen bislang nicht vor. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Missbildungen oder fruchtschädigende Eigenschaften von Cefotaxim.

Dennoch sollte Cefotaxim während der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten 3 Monaten, nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

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 h gemessen; die Halbwertszeit von Cefotaxim in der Milch betrug 2,4–3,9 h. Bei einer Anwendung von Cefotaxim während der Stillzeit kann es bei Säuglingen zu Störungen der Darmflora mit Durchfall, zur Sprosspilzbesiedelung 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.

Sehr selten (< 0,01 %) sind, bei Anwendung hoher Dosen und vor allem bei gleichzeitigem Bestehen einer Nierenfunktions-einschränkung, Krampfanfälle (tonisch/klonisch), Muskelzuckungen (Myoklonien) und Schwindelgefühle berichtet worden. Daher sollte unter diesen Umständen auf die genannten Tätigkeiten verzichtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Auswirkungen auf das Blutbild in Form von: hämolytischer Anämie, Granulozytopenie, Leukozytopenie, Eosinophilie oder Thrombozytopenie.

Bei längerer Therapiedauer kann eine Agranulozytose auftreten. Diese Erscheinungen sind reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig ($\geq 1\%$ – < 10 %): Allergische Hautreaktionen (z. B. Urtikaria, Exantheme), Juckreiz, Arzneimittelfieber, Quincke-Ödem, Gelenkschwellungen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) sind möglich. Ein anaphylaktischer Schock ist lebensbedrohlich und erfordert entsprechende Notfallmaßnahmen.

Bei Patienten mit Neigung zu Allergien ist eher mit allergischen Reaktionen zu rechnen.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten (< 0,01 %) können Cephalosporine in sehr hohen Dosen – im Allgemeinen nur bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz – zu cerebralen (epileptischen) Krämpfen, zentralnervösen Erregungszuständen und Myoklonien führen. Die entsprechenden Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$): gastrointestinale Störungen in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfällen. Diese sind meist leichter Natur und klingen häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie ab.

Sehr selten (< 0,01 %): pseudomembranöse Enterocolitis (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) bis häufig ($\geq 1\%$ – $< 10\%$): leichte, vorübergehende Erhöhung von Bilirubin und/oder Leberenzymen im Serum (SGOT, SGPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, LDH).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig ($\geq 1\%$ – $< 10\%$): Anstieg der Kreatinin- und Harnstoff-Konzentrationen im Serum.

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$): akute interstitielle Nephritis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nach i.v.-Anwendung treten häufig ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) entzündliche Reizungen der Venenwand (bis zur Thrombophlebitis) und Schmerzen an der Injektionsstelle auf. Bei rascher i.v.-Injektion können Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl oder Brechreiz auftreten.

Häufig ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) treten nach i.m.-Injektion Schmerzen und Verhärtung des Gewebes (Induration) an der Injektionsstelle auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Intoxikationen im strengen Sinn sind beim Menschen unbekannt. Bei bestimmten Risikokonstellationen und bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämp-

fen kommen, wie sie auch für andere β -Lactame beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

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 eines Schocks einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

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

ATC-Code

J01DD01

Wirkungsweise

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefotaxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

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

– Durch Effluxpumpen kann Cefotaxim aktiv aus der Zelle transportiert werden. Eine vollständige Kreuzresistenz von Cefotaxim besteht mit Ceftriaxon sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

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. ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ³⁾ *	≤ 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 $1\text{ g} \times 3$ und eine Höchstdosis von mindestens $2\text{ g} \times 3$.

* 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.

Cefotaxim-ratiopharm®

ratiopharm
GmbH

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2013):

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>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 oxytoca</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 baumannii</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>Legionella pneumophila</i>
<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 %.
- % Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.
- ³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cefotaxim wird parenteral appliziert. Nach i.v.-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 i.m.-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 gram-negative 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 2 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 (β -Lactamring) 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 von Cefotaxim beträgt 240–390 ml/min und die renale Clearance 130–150 ml/min.

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

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 3–10 ml/min) kann die Halbwertszeit von Cefotaxims auf 2,5–10 h 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 LD₅₀ nach i.v.-Gabe im Tierversuch unterschiedlich. Bei Maus und Ratte beträgt sie 9–11 g/kg KG. Bei subkutaner Applikation liegen die LD₅₀-Werte für 7 Tage alte Mäuse und Ratten bei 6,1–7,4 g/kg KG und bei weiblichen Mäusen bei 18,7 g/kg KG.

Mutagenes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach i.v.-Gabe von 1 g Cefotaxim unter der Geburt wurden im Nabelschnur-Serum in den ersten 90 min post applicationem Werte von 14 µg/ml gemessen, die bis zum Ende der 2. Stunde post applicationem auf ca. 2,5 µg/ml abfielen. In der Amnionflüssigkeit wurden 6,9 µg/ml als höchste Konzentration nach 3–4 h gemessen, dieser Wert überschreitet die MIC für die meisten gram-negativen 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-ratiopharm®** sind nicht kompatibel:

- Natriumhydrogencarbonatlösung

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

Kompatibilität mit Infusionslösungen

Cefotaxim-ratiopharm® ist kompatibel mit Glucoselösung 10 %, isotonischer NaCl-Lösung und Dextran 40 Lösungen.

Kompatibilität mit anderen Antibiotika/Che-motherapeutika

Cefotaxim/Aminoglykoside

Aufgrund 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

30 Monate

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der in Wasser für Injektionszwecke, 0,9 % Kochsalzlösung oder in Glucose 10 % rekonstituierten Lösung wurde bei einer Temperatur von 2–8 °C (Kühlschrank!) für eine Dauer von 24 h nachgewiesen, bei 15–25 °C (Raumtemperatur) für eine Dauer von 6 h.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte die zubereitete Lösung im Anschluss an ihre Herstellung sofort verbraucht werden. Falls dies nicht geschieht, liegt die Verantwortung für die Lagerbedingungen und -dauer beim Anwender. Dabei ist darauf zu achten, dass die Zubereitung der rekonstituierten Lösung unter kontrollierten und validierten aseptischen (keimarmen) Bedingungen stattgefunden hat.

Eine schwach gelbliche Färbung der Lösungen ist ohne Auswirkung auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Antibiotikums.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Umkarton fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu je 0,524 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu je 1,048 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Cefotaxim-ratiopharm® 2,0 g

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu je 2,096 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cefotaxim-ratiopharm® 0,5 g
39346.00.00

Cefotaxim-ratiopharm® 1,0 g
39346.01.00

Cefotaxim-ratiopharm® 2,0 g
39346.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNGEN DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
3. April 1998

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
24. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt