

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cefotaxim Stragen 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält 2 g Cefotaxim (als Cefotaxim-Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung

Beschreibung: Kristallines weißes bis leicht gelbliches Pulver.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Cefotaxim Stragen ist angezeigt für die Behandlung der folgenden schweren Infektionen, wenn bekannt ist oder mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass die Infektion durch Bakterien verursacht wird, die gegenüber Cefotaxim empfindlich sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Bakterielle Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)
- Komplizierte Infektionen der Niere und der oberen Harnwege.
- Schwere Infektionen der Haut und des Weichgewebes.
- Infektionen des Bauchraumes (einschließlich Peritonitis). Zur Behandlung intra-abdomineller Infektionen sollte Cefotaxim in Kombination mit einem Antibiotikum angewendet werden, das gegen anaerobe Bakterien wirksam ist.
- Akute bakterielle Meningitis (insbesondere verursacht durch *H. influenzae*, *N. meningitis*, *E. coli*, *Klebsiella*-Stämme).
- Sepsis

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Bakteriologische und Resistenztests werden empfohlen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cefotaxim Stragen kann intravenös, als Bolusinjektion oder als Infusion oder intramuskulär nach erfolgter Zubereitung der Lösung entsprechend den Anweisungen (siehe unten, Abschnitt 6.6) angewendet werden.

Die i.m. Anwendung ist nur angezeigt, wenn eine i.v. Infusion oder eine i.v. Injektion aus irgendeinem Grund nicht möglich sind.

Die intramuskuläre Anwendung sollte für klinische Ausnahmefälle vorbehalten sein und erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiken-Abwägung erfolgen. Die besonderen Hinweise zur intramuskulären Anwendung sollten befolgt werden. Bei Anwendung von Lidocain zur Rekonstitution der intramuskulär zu verabreichenden Lösung sollten die Produktinformationen des lidocainhaltigen Arzneimittels unter besonderer Berücksichtigung der Gegenanzeigen befolgt werden.

Die Dosierung und die Art der Anwendung sollten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit der Erreger und dem Zustand des Patienten richten. Die Therapie kann begonnen werden noch bevor die Ergebnisse der Sensitivitätstests bekannt sind.

Cefotaxim und Aminoglykoside besitzen synergistische Wirkung.

### Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre):

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche beträgt 2 bis 6 g täglich, aufgeteilt in zwei Einzeldosen alle 12 Stunden. Die Dosierung kann in Abhängigkeit von der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit der Erreger und dem Zustand des Patienten variiert werden.

### Dosierungsempfehlungen:

*Typische Infektionen, bei denen ein empfindlicher Erreger nachgewiesen ist oder vermutet wird:*

1 g alle 12 Stunden entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 2 g.

*Infektionen, bei denen verschiedene Erreger mit hoher bis mittlerer Empfindlichkeit nachgewiesen oder vermutet werden können:*

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

*Schwere Infektionen verursacht durch nicht identifizierte Mikroorganismen oder nicht lokalisierte Infektionen:*

2–3 g als Einzeldosis 3–4-mal täglich alle 6–8 Stunden bis zu einer maximalen Tagesgesamtdosis von 12 g.

### Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate) und Kinder (2 bis 11 Jahre):

Der übliche Dosierungsbereich für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder < 50 kg ist 50–150 mg/kg täglich in 2 bis 4 Einzeldosen. Bei sehr schweren Infektionen können jedoch auch Tagesdosen bis zu 200 mg/kg/Tag, aufgeteilt in mehrere Einzeldosen, erforderlich sein. Bei Kindern > 50 kg sollte die übliche Erwachsenenendosis angewendet werden, allerdings ohne die maximale Tagesdosis von 12 g zu überschreiten.

### Reife Neugeborene (0–27 Tage):

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

Bei lebensbedrohlichen Situationen kann es erforderlich sein, die Tagesdosis auf 150–200 mg/kg/Tag zu steigern, wobei Unterschiede der Organreife der Nieren und der Nierenfunktion berücksichtigt werden müssen (siehe auch spezielle Dosierungsempfehlungen für Meningitis).

### Frühgeborene:

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

Diese maximale Tagesgesamtdosis sollte wegen der noch nicht voll ausgereiften Nieren und Nierenfunktion nicht überschritten werden.

### Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, vorausgesetzt die Nieren- und Leberfunktion ist normal.

### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\leq 5$  ml/Minute sollte eine Initialdosis in Höhe der üblicherweise empfohlenen Dosis gegeben werden, während die Erhaltungsdosis halbiert werden sollte bei gleicher Frequenz der Anwendung.

### Dosierung bei Hämodialyse oder Peritonealdialyse:

Zur erfolgreichen Behandlung der meisten Infektionen ist bei Hämodialysepatienten oder Patienten unter Peritonealdialyse die intravenöse Injektion von 0,5 g–2 g am Ende jeder Dialysesitzung mit einer Wiederholung alle 24 Stunden ausreichend.

### Weitere Empfehlungen

Es ist zu beachten, dass Cefotaxim bei durch Enterokokken verursachten Infektionen nicht wirksam ist.

### Bakterielle Meningitis:

Erwachsene sollten eine Tagesdosis von 6 bis 12 g erhalten.

Kinder sollten Tagesdosen von 150 bis 200 mg/kg aufgeteilt in gleiche Einzeldosen alle 6 bis 8 Stunden erhalten.

### Reife Neugeborene:

0–7 Tage alte Neugeborene sollten 50 mg/kg alle 12 Stunden erhalten.

7–28 Tage alte Säuglinge sollten 50 mg/kg alle 8 Stunden erhalten.

### Intra-abdominelle Infektionen:

Zur Behandlung von intra-abdominellen Infektionen sollte Cefotaxim in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika angewendet werden.

### Sepsis:

Bei Vorliegen von gramnegativen Erregern ist eine Therapie in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum durchzuführen.

### Dauer der Behandlung:

Die Dauer der Behandlung mit Cefotaxim richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und variiert in Abhängigkeit von der Krankheitsursache. Die Anwendung von Cefotaxim muss bis zur Rückbildung der Symptome oder bis zum Nachweis der Eradikation der bakteriellen Erreger fortgesetzt werden.

### Art der Anwendung:

Die i.m. Anwendung ist nur angezeigt, wenn eine i.v. Infusion oder eine i.v. Injektion aus irgendeinem Grund nicht möglich sind.

Bei schweren Infektionen sollte Cefotaxim in Kombination mit anderen Antibiotika angewendet werden.

Verzögern Sie die Anwendung der Infusion nicht, sobald die Lösung hergestellt ist.

### Intravenöse Infusion:

**Zur intravenösen Kurzinfusion:** die Lösung sollte nach Herstellung über einen Zeitraum von 20 Minuten infundiert werden.

**Zur intravenösen Langzeitinfusion:** die Lösung sollte nach Herstellung über einen Zeitraum von 50–60 Minuten infundiert werden.

• Intermittierende intravenöse Injektion: nach Rekonstitution muss die Lösung

# Cefotaxim Stragen 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung

über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten injiziert werden. Während Post-Marketing-Beobachtungsstudien wurde bei sehr wenigen Patienten, die eine schnelle intravenöse Gabe von Cefotaxim über einen zentralen Venenkatheter erhielten, eine möglicherweise lebensbedrohliche Arrhythmie beobachtet.

- **Intramuskuläre Injektion:**  
Die Lösung sollte als tiefe intramuskuläre Injektion gegeben werden. Lösungen, die Lidocain enthalten, dürfen nicht intravenös angewendet werden.  
Bei schweren Infektionen wird die intramuskuläre Anwendung nicht empfohlen.

Die nebenstehende Tabelle zeigt die empfohlenen Lösungsvolumina für jede Durchstechflaschengröße.

Cefotaxim und Aminoglykoside sollten nicht in derselben Spritze oder Flüssigkeit zur Injektion/Infusion gemischt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cefotaxim oder ein anderes Cephalosporin-Antibiotikum. Vorangegangene Sofortreaktionen und/oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin oder ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum.

Zwischen Penicillinen und Cephalosporinen können allergische Kreuzreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Antibiotika auch, kann die Anwendung von Cefotaxim, vor allem bei längerer Dauer, zu einer Überwucherung mit unempfindlichen Keimen führen. Eine wiederholte Überprüfung des Zustandes des Patienten ist unbedingt notwendig. Falls es während der Behandlung zu einer Superinfektion kommt, müssen geeignete Maßnahmen getroffen und eine spezielle antimikrobielle Therapie eingeleitet werden, falls die klinische Notwendigkeit gegeben ist.

- **Anaphylaktische Reaktionen**  
Schwere, einschließlich bis zum Tod führende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei mit Cefotaxim behandelten Patienten beobachtet (siehe die Abschnitte 4.3 und 4.8)

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung abgebrochen werden. In Fällen schwerer Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischer Reaktionen sollte die entsprechend erforderliche Notfallbehandlung gemäß dem klinischen Schweregrad eingeleitet werden.

Die Anwendung von Cefotaxim ist bei Patienten mit einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp gegenüber Cephalosporinen streng kontraindiziert.

Da zwischen Penicillinen und Cephalosporinen eine Kreuzallergie besteht, sollte diese Kombination bei Penicillin-empfindlichen Patienten nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Eine vorausgehende Prüfung der Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin und anderen Laktam-Antibiotika ist vor der Verschrei-

Durchstechflascheninhalt	Art der Anwendung			
	Kurzzeit i. v. Infusion	Langzeit i. v. Infusion	i. v. Injektion	i. m. Injektion
0,5 g	–	–	2 ml	2 ml
1,0 g	40–50 ml	–	4 ml	4 ml
2,0 g	40–50 ml	100 ml	10 ml	–

bung von Cephalosporinen notwendig, da in 5–10 % der Fälle Kreuzallergien auftreten.

- **Patienten mit Niereninsuffizienz**  
Die Dosierung sollte entsprechend der berechneten Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Cefotaxim und Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Substanzen (siehe Abschnitt 4.5). Die Nierenfunktion muss bei diesen Patienten, bei älteren Patienten und bei solchen mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen überwacht werden.

- **Allergische Diathese oder Asthma**  
Cefotaxim darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit allergischer Diathese oder Asthma angewendet werden.

- **Pneumonie-Behandlung**  
Bei der Behandlung einer Pneumonie muss berücksichtigt werden, dass Cefotaxim gegenüber Bakterien, die atypische Pneumonien verursachen oder einigen anderen bakteriellen Spezies, die Pneumonie auslösen können, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* unwirksam ist (siehe Abschnitt 5.1).

- **Schwere bullöse Reaktionen**  
Bei der Anwendung von Cefotaxim wurde über Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollte geraten werden, bei Auftreten von Haut- und/oder Schleimhautreaktionen sofort vor einer weiteren Anwendung den Arzt zu kontaktieren.

- ***Clostridium difficile* assoziierte Erkrankung** (z. B. pseudomembranöse Kolitis)  
Während und bis zu Wochen nach der Behandlung mit Cefotaxim wurden schwere und anhaltende Durchfälle beobachtet. Dies kann ein Symptom einer *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhoe (CDAD) sein. CDAD kann in verschiedenen Schweregraden, von mild bis lebensbedrohlich, auftreten; bei der schwersten Form handelt es sich um pseudomembranöse Kolitis.

Die Diagnose dieser sehr seltenen, aber möglicherweise lebensbedrohlichen Nebenwirkung kann durch eine Endoskopie und/oder Histologie bestätigt werden.

Es ist wichtig, diese Diagnose bei Patienten, die während oder nach der Anwendung von Cefotaxim Durchfall entwickeln, in Betracht zu ziehen.

Bei vermuteter Diagnose einer pseudomembranösen Kolitis sollte Cefotaxim sofort abgesetzt und eine entsprechende Behandlung unverzüglich eingeleitet werden (z. B. spezielle Antibiotika/Chemotherapeutika mit nachgewiesener klinischer Wirksamkeit).

Eine *Clostridium difficile* assoziierte Erkrankung kann durch Koprostase begünstigt werden.

Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

- **Hämatologische Reaktionen**  
Da während der Behandlung mit Cefotaxim eine Leukopenie, Neutropenie und seltener Agranulozytose auftreten können, ist das Blutbild zu überwachen, wenn die Behandlung länger als 7 Tage dauert. Bei einer Neutropenie ( $< 1400$  Neutrophile/mm<sup>3</sup>) ist die Behandlung abzubrechen.

Einige Fälle von Eosinophilie und Thrombozytopenie wurden berichtet, die bei Absetzen der Behandlung schnell reversibel waren. Über Fälle von hämolytischer Anämie wurde ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

- **Neurotoxizität**  
Hohe Dosen von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika einschließlich Cefotaxim können, besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu einer Enzephalopathie führen (z. B. Bewusstseinsstörungen, abnorme Bewegungen und Krämpfe) (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollte geraten werden, ihren Arzt unverzüglich vor der Fortführung der Behandlung zu kontaktieren, falls solche Reaktionen auftreten.

- **Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

Aminoglykoside und Cefotaxim sollten nicht in einer Spritze oder in derselben Flüssigkeit zur Injektion/Infusion gemischt werden.

Während Post-Marketing-Beobachtungsstudien wurde bei sehr wenigen Patienten, die eine schnelle intravenöse Gabe von Cefotaxim über einen zentralen Venenkatheter erhielten, eine möglicherweise lebensbedrohliche Arrhythmie beobachtet. Der für eine Injektion oder Infusion empfohlene Zeitraum sollte eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

- **Natrium-Einnahme**  
Der Natriumgehalt von Cefotaxim-Natrium (2,2 mmol/g) ist zu berücksichtigen, wenn das Arzneimittel Patienten verordnet wird, für die eine Natrium-Restriktion erforderlich ist.  
Der Natriumgehalt beträgt 101,2 mg pro Durchstechflasche.

## Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen:

- Wie bei anderen Cephalosporinen wurde bei einigen Patienten auch unter der Behandlung mit Cefotaxim ein falsch positiver Coombs-Test beobachtet. Dieses Phänomen kann Kreuzblutuntersuchungen stören.

- Mit reduzierenden Substanzen (Benedict's und Fehlingsche Lösung oder mit Clinitest Tabletten) kann es zu falsch positiven Reaktionen auf Glucose kommen, aber nicht mit speziellen Tests auf enzymatischer Grundlage (Glucoseoxidasemethoden).

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

##### Mit anderen Arzneimitteln:

- **Urikosurika:** Probenecid beeinträchtigt den renalen tubulären Transport von Cefotaxim, wodurch die Cefotaximexposition bei therapeutisch wirksamer Dosierung etwa auf das 2-Fache steigt und die renale Ausscheidung auf etwa die Hälfte sinkt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Cefotaxim ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss die Dosierung eventuell angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.2)
- **Orale Kontrazeptiva:** Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cefotaxim vermindert sein. Daher sind, während der Behandlung mit Cefotaxim zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung zu verwenden.
- **Aminoglykoside und Diuretika:** Wie andere Cephalosporine kann Cefotaxim die nephrotoxischen Effekte nierenschädigender Arzneimittel wie z. B. Aminoglykosiden oder stark wirksamen Diuretika (z. B. Furosemid) verstärken. Bei diesen Patienten muss daher die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4)

- **Bakteriostatisch wirkende Antibiotika:** Cefotaxim sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Antibiotika (z. B. Tetracykline, Erythromycin und Chloramphenicol) verabreicht werden aufgrund des möglichen antagonistischen Effekts.

##### Andere Formen von Wechselwirkungen:

- Wie bei anderen Cephalosporinen kann auch unter der Behandlung mit Cefotaxim der Coombs-Test bei einigen Patienten falsch positiv ausfallen. Dieses Phänomen kann Kreuzblutuntersuchungen stören.
- Mit reduzierenden Substanzen (Benedict's und Fehlingsche Lösung oder mit Clinitest Tabletten), aber nicht mit speziellen Tests auf enzymatischer Grundlage (Glucoseoxidasemethoden), kann es zu falsch positiven Reaktionen auf Glucose kommen.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Cefotaxim während der Schwangerschaft ist nicht ermittelt worden. Tierstudien zeigen keine direkten oder indirekten gesundheitsgefährdenden Wirkungen bezüglich der Reproduktionstoxizität. Es gibt jedoch keine adäquaten und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen. Cefotaxim passiert die Plazenta. Die höchste im Fruchtwasser gemessene Konzentration war höher als die minimale Hemmkonzentration (MHK) der meisten gramnegativen Bakterien. Deshalb sollte Cefotaxim nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen wiegt jedes potentielle Risiko auf.

##### Stillzeit

Cefotaxim geht in die Muttermilch über. Eine Beeinflussung der physiologischen Darmflora des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden und zu Durchfall, einer Besiedlung mit hefeartigen Pilzen und einer Sensibilisierung führen.

Es ist daher zu entscheiden, ob das Stillen eingestellt oder die Behandlung abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die stillende Mutter.

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

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Cefotaxim die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Hohe Dosen von Cefotaxim können, besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu einer Enzephalopathie führen (z. B. Bewusstseinsstörungen, abnorme Bewegungen und Krämpfe) (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollte geraten werden, bei Auftreten irgendwelcher dieser Symptome nicht zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5 % der Patienten ist mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Diese sind vor allem dosisabhängig und beruhen auf der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels.

Siehe Tabelle

Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Bei der Behandlung einer Borreliose kann sich in den ersten Tagen der Behandlung

Häufigkeit	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)
Systemorganklasse						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Candida-Infektionen		Überwachsen unempfindlicher Organismen (siehe 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie (siehe 4.4)	Granulozytopenie, Agranulozytose, Neutropenie, Hämolytische Anämie (siehe 4.4.)		
Erkrankungen des Immunsystems			Jarisch-Herxheimer-Reaktion*			Anaphylaktischer Schock (siehe 4.4), Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmus
Erkrankungen des Nervensystems			Krämpfe (siehe 4.4)	Enzephalopathie (z. B. Beeinträchtigung des Bewusstseins, abnormale Bewegung (siehe 4.4)) Schwindel und Erschöpfung (nach Gabe von hohen Dosen)		Kopfschmerzen

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Häufigkeit	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 (Häufig- keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Systemorganklasse						
Herzerkrankungen						Arrhythmien (nach ra- scher Bolusinjektion über einen zentralvenö- sen Katheter)
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Übelkeit, Erbre- chen, Bauch- schmerzen, Diar- rhoe	Appetitverlust		Pseudomembra- nöse Kolitis (sie- he 4.4)	
Leber- und Gallen- erkrankungen			Erhöhung von Leberenzymen (ALAT/SGPT, ASAT/SGOT, LDH, Gamma-GT und/oder alkali- sche Phosphata- se) und/oder Bilirubin			Gelbsucht, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Ausschlag, Juck- reiz, Urtikaria			Erythema multiforme exudativa Stevens-Johnson-Syn- drom Toxische epidermale Nekrolyse (siehe 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Zeitweiliger An- stieg der Kreati- nin-Konzentration (vor allem bei gleichzeitiger Gabe von Ami- noglykosiden) und der Harn- stoff-Konzentra- tion im Serum			Akute interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>I.m.-Anwen- dung:</b> Schmerz an der Injektionsstelle	Fieber, entzündli- che Reaktionen an der Injek- tionsstelle ein- schließlich Phle- bitis/Thrombo- phlebitis				

\* Post-Marketing Erfahrung

eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion entwi-  
ckeln.

Nach mehreren Wochen Behandlungsdau-  
er einer Borreliose wurde über das Auftre-  
ten von einem oder mehreren der folgen-  
den Symptome berichtet: Hautausschlag,  
Juckreiz, Fieber, Leukopenie, Erhöhung der  
Leberenzyme, Schwierigkeiten bei der At-  
mung, Gelenksbeschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Es wurde eine Erhöhung von Leberenzym-  
en (ALAT/SGPT, ASAT/SGOT, LDH, Gamma-  
GT und/oder alkalische Phosphatase)  
und/oder Bilirubin beobachtet. Diese labor-  
diagnostischen Abweichungen übersteigen  
selten das Doppelte der oberen Grenze des  
Normbereichs und entsprechen dem Bild  
einer Leberschädigung, in der Regel chole-  
statisch und meistens symptomlos.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-  
gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-  
kungen nach der Zulassung ist von großer  
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-  
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige  
von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,  
jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung  
über die nachstehend angeführte Adresse  
anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome einer Überdosierung:

Cefotaxim hat einen großen Sicherheitsbe-  
reich. Akute Intoxikationen durch Cefotaxim  
wurden nicht berichtet. Die Symptome einer  
Überdosierung entsprechen weitgehend  
dem Nebenwirkungsprofil.

Im Falle einer Überdosierung (insbesondere bei  
Niereninsuffizienz) besteht das Risiko einer  
reversiblen Enzephalopathie.

##### Antidotbehandlung:

Im Falle einer Überdosierung muss Cefo-  
taxim abgesetzt und eine unterstützende

Behandlung, die die beschleunigte Aus-  
scheidung und die symptomatische Behand-  
lung der Nebenwirkungen (z.B. Krämpfe)  
beinhaltet, eingeleitet werden.

Zur Behandlung einer Überdosis gibt es  
kein spezifisches Antidot. Die Serumkon-  
zentrationen von Cefotaxim können mittels  
Hämodialyse oder Peritonealdialyse gesenkt  
werden.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifizierung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cepha-  
losporine und verwandte Substanzen.

ATC-Code: J01DD01

Wirkmechanismus

Cefotaxim ist ein Breitspektrum-Cephalo-  
sporin-Antibiotikum der dritten Generation  
mit bakterizider Wirkung. Der bakterizide  
Wirkungsmechanismus beruht auf der  
Hemmung der bakteriellen Zellwandsyn-  
these.



## Resistenzmechanismen

- Inaktivierung durch Hydrolyse von Cefotaxim durch Breitspektrum-Betalactamasen
- Induktion und/oder konstitutive Expression von AMPc-Enzymen
- Impermeabilität
- Effluxpumpmechanismen
- Verminderte Affinität Penicillin-bindender Proteine für Cefotaxim.

Bei einem Bakterium können gleichzeitig mehrere Resistenzmechanismen vorkommen.

## Grenzwerte:

Nachstehend sind die zur Dateninterpretation verwendeten MHK-Grenzwerte bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim aufgelistet.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

(V1.1, 31/03/2006):

Grenzwerte	Empfindlich ( $\leq$ )/ Resistent ( $\geq$ )
Enterobacteriaceae <sup>2</sup>	1/2
Pseudomonas	–
Acinetobacter	–
Staphylococcus <sup>3</sup>	Anm. <sup>3</sup>
Enterococcus	–
Streptococcus A, B, C, G	0,5/0,5 <sup>4</sup>
Streptococcus pneumoniae	0,5/2 <sup>4</sup>
Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis	0,12/0,12 <sup>4</sup>
Neisseria gonorrhoea	0,12/0,12 <sup>4</sup>
Neisseria meningitidis	0,12/0,12 <sup>4</sup>
Gram-negative Anaerobe	–
Nicht spezies- abhängige Grenz- werte <sup>1</sup> E $\leq$ / > R	1/2

1. Nicht spezies-abhängige Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Grundlage von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen der einzelnen Spezies. Sie dienen lediglich für die Spezies, denen kein spezies-spezifischer Grenzwert zugeordnet wurden. Sie dienen nicht für solche Spezies, für die ein Empfindlichkeitstest nicht empfohlen wird (in der Tabelle mit „–“ oder „IE“ gekennzeichnet).
2. Die Grenzwerte von Cephalosporin für Enterobacteriaceae umfassen Resistenzen, die von den meisten ESBL und anderen klinisch relevanten  $\beta$ -Lactamasen bei Enterobacteriaceae verursacht werden. Dennoch können einige ESBL-produzierende Stämme mit diesen Grenzwerten empfindlich oder intermediär erscheinen. Für Labore empfiehlt es sich,

einen Test zum spezifischen Nachweis von ESBL zu benutzen.

3. Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen wird von der Methicillin-Empfindlichkeit abgeleitet (außer bei Ceftazidim, das nicht für Staphylokokken-Infektionen verwendet werden sollte).
  4. Stämme mit MHK-Grenzwerten über dem S/I-Grenzwert sind sehr selten bzw. bislang nicht bekannt. Identifizierung und antimikrobielle Empfindlichkeitstests müssen für solche Isolate wiederholt werden und bei bestätigtem Nachweis muss das Isolat an ein Referenzlabor gesandt werden. Solange keine Evidenz für ein klinisches Ansprechen für bestätigte Isolate mit MHK über den aktuellen Resistenz-Grenzwerten (kursiv) vorhanden ist, müssen diese als resistent verzeichnet werden.
- = Empfindlichkeitstest nicht empfohlen, da diese Spezies auf das Arzneimittel schlecht ansprechen.

IE = Unzureichende Evidenz, dass die fragliche Spezies auf das Arzneimittel anspricht.

RD = Begründungsdokument mit von EUCAST zur Grenzwertbestimmung verwendeten Daten.

## Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Informationen zur lokalen Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Gegebenenfalls sollte eine Expertenmeinung eingeholt werden, wenn durch die lokale Prävalenz der Resistenz die Eignung des Wirkstoffes zumindest bei einigen Infektionsarten in Frage gestellt ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Gram-positive Aerobe</b> Staphylococcus aureus (MSSA)
<b>Gram-positive Anaerobe</b> Clostridium difficile Streptococcus pyogenes
<b>Gram-negative Aerobe</b> Escherichia coli <sup>%</sup> Haemophilus influenzae* Haemophilus parainfluenzae* Klebsiella pneumoniae <sup>##</sup> Moraxella catarrhalis* Morganella morganii Neisseria meningitidis* P. mirabilis <sup>%</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können</b>
<b>Gram-positive Aerobe</b> Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis* Staphylococcus haemolyticus* Staphylococcus hominis*
<b>Gram-negative Aerobe</b> Citrobacter spp.* Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Proteus vulgaris Serratia marcescens

## Anaerobe

Bacteroides fragilis

## Natürlicherweise resistente Spezies

## Gram-positive Aerobe

Enterococcus spp.  
Listeria spp.

## Gram-negative Aerobe

Acinetobacter spp.  
Pseudomonas aeruginosa  
Stenotrophomonas maltophilia

## Anaerobe

Clostridium difficile

## Andere

Chlamydia spp.  
Chlamydophila spp.  
Mycoplasma spp.  
Legionella pneumophila

- \* Die klinische Wirksamkeit gegenüber empfindlichen Organismen ist für zugelassene Anwendungsgebiete belegt. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken (MRSA) sind gegenüber allen bisher verfügbaren Beta-Lactam-Antibiotika resistent, einschließlich Cefotaxim. Penicillin-resistente Streptococcus pneumoniae Stämme sind variabel kreuzresistent gegenüber Cephalosporinen, wie z. B. Cefotaxim.
- + Die Resistenzrate ist in mindestens einer Region über 50 %
- # Die Resistenzrate auf Intensivstationen ist  $\geq 10$  %
- % Extended-Spectrum-Beta-Laktamase (ESBL) produzierende Stämme sind immer resistent

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

## Resorption:

Cefotaxim ist für die parenterale Anwendung vorgesehen. Nach intravenöser Bolusinjektion von 1 g Cefotaxim betragen die mittleren maximalen Serumkonzentrationen nach 5 Minuten 81–102 mg/l. 2 g erzeugen nach 8 Minuten Serumkonzentrationen von 167–214 mg/l. Nach intramuskulärer Injektion von 1 g werden mittlere Serumspitzenkonzentrationen von 20 mg/l innerhalb von 30 Minuten erreicht.

## Verteilung:

Cefotaxim verteilt sich rasch in verschiedene Kompartimente. Therapeutische Konzentrationen, die die minimale Hemmkonzentration (MHK) für üblicherweise auftretende Erreger überschreiten, werden schnell erreicht.

Die Konzentration von Cefotaxim in der Cerebrospinalflüssigkeit ist bei nicht entzündeten Hirnhäuten gering, erreicht jedoch zwischen 3 und 30  $\mu$ g/ml bei Kindern mit Meningitis. Cefotaxim passiert gewöhnlich die Blut-Hirn-Schranke und erreicht Spiegel oberhalb der MHK für üblicherweise empfindliche Erreger, wenn die Hirnhäute entzündet sind.

Cefotaximkonzentrationen (0,2–5,4  $\mu$ g/ml), die die meisten Gram-negativen Bakterien hemmen, werden im eitrigen Sputum, Bronchialsekret und der Pleuralfüssigkeit nach einer Dosis von 1 g oder 2 g erreicht. Vergleichbare Konzentrationen, die voraus-

# Cefotaxim Stragen 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung

sichtlich gegenüber den meisten empfindlichen Organismen wirksam sind, werden nach den üblichen therapeutischen Dosen in der interstitiellen Flüssigkeit, im Nierengewebe, in der Peritonealflüssigkeit und der Gallenblasenwand erreicht. Hohe Konzentrationen an Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim werden in der Gallenflüssigkeit erreicht.

Cefotaxim passiert die Plazentaschranke und erreicht hohe Konzentrationen in den fetalen Flüssigkeiten und Geweben (bis zu 6 mg/kg). Geringe Mengen von Cefotaxim werden mit der Muttermilch ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von Cefotaxim beträgt etwa 25–40 %.

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt nach einer Dosis von 1 g Cefotaxim, verabreicht als 30-minütige Infusion, bei 21–37 l.

## **Biotransformation:**

Cefotaxim wird beim Menschen teilweise metabolisiert. Etwa 15–25 % einer parenteralen Dosis werden zu dem mikrobiologisch wirksamen Hauptmetaboliten O-Desacetyl-Cefotaxim metabolisiert.

## **Elimination:**

Die Ausscheidung von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim erfolgt überwiegend über die Nieren. Nur ein kleiner Anteil des Cefotaxims (ca. 2 %) wird mit der Galle ausgeschieden. 40–60 % einer Cefotaximdosis werden innerhalb von 6 Std im Urin in unveränderter Form und ca. 20 % als Desacetyl-Cefotaxim wiedergefunden. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Cefotaxim wurden mehr als 80 % im Urin wieder gefunden; davon sind 50–60 % unverändertes Cefotaxim und der Rest Metabolite.

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

Die Serumhalbwertszeit von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim liegt üblicherweise bei 50–80 Minuten bzw. 90 Minuten.

Bei älteren Patienten beträgt die Serumhalbwertszeit von Cefotaxim 120–150 Minuten.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 3–10 ml/min) kann die Halbwertszeit von Cefotaxim auf 2,5–3,6 Stunden verlängert sein.

Beim Neugeborenen wird die Pharmakokinetik durch die Dauer der Schwangerschaft und das chronologische Alter beeinflusst. Die Serumhalbwertszeit von Cefotaxim ist bei Frühgeburten und bei Neugeborenen mit niedrigem Gewicht verlängert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Cefotaxim darf nicht mit anderen Antibiotika in derselben Spritze oder Lösung zur Infusion gemischt werden. Das gilt im Besonderen für Aminoglykoside.

Cefotaxim Stragen darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die Natriumhydrogencarbonat enthalten.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen/Rekonstitution: Die chemische und physikalische Stabilität des Arzneimittels nach Anbruch wurde bei 25 °C über einen Zeitraum von 12 Stunden und bei 2 bis 8 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Falls die Verwendung nicht sofort erfolgt, unterliegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der angebrochenen Lösung vor der Verwendung der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten Bedingungen statt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen für das rekonstituierte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung:

20 ml Klarglasdurchstechflaschen Ph. Eur., Typ III mit halogenierten Butylgummistopfen vom Typ I oder

50 ml Klarglasdurchstechflaschen Ph. Eur., Typ III mit halogenierten Butylgummistopfen vom Typ I.

#### **Packungsgrößen**

10 Durchstechflaschen in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Um jegliches Infektionsrisiko auszuschließen, sollte die Herstellung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zur *intravenösen Kurzinfusion* wird Cefotaxim Stragen 2 g in 40–50 ml eines kompatiblen Lösungsmittels gelöst.

Zur *intravenösen Langzeitinfusion* wird Cefotaxim Stragen 2 g in 100 ml eines kompatiblen Lösungsmittels gelöst.

Zur *intravenösen Injektion* wird Cefotaxim Stragen 2 g in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Kompatible Lösungsmittel zur Rekonstitution:

- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %)

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 beseitigen.

Siehe Abschnitt 4.2 für weitere Hinweise zur Herstellung.

## **7. Inhaber der Zulassung**

Stragen Nordic A/S  
Helsingørsgade 8C  
3400 Hillerød  
Dänemark

Mitvertrieb:  
STRAGEN Pharma GmbH  
Eupener Strasse 135–137  
50933 Köln  
www.stragen.de  
Telefon: (0221) 57 16 46 00  
Telefax: (0221) 57 16 46 10  
E-mail: info@stragen-pharma.de

## **8. Zulassungsnummern**

Cefotaxim Stragen 2 g: 61062.01.01

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

21.04.2005/24.06.2009

## **10. Stand der Information**

06.02.2015

## **11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt