Cefotaxim Sandoz 2 g-Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

3. Darreichungsform

Cefotaxim Sandoz 0,5 g: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Beschreibung: steriles, kristallines, weißes bis leicht gelbliches Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Cetotaxim Sandoz 1 g und 2 g: Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Beschreibung: steriles, kristallines, weißes bis leicht gelbliches Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefotaxim ist zur Behandlung folgender schwerer Infektionen indiziert, wenn sie nachweislich oder vermutlich von Cefotaxim-empfindlichen Bakterien verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1):

- bakterielle Pneumonie
- komplizierte Infektionen der Nieren und der oberen Harnwege
- schwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Infektionen der Geschlechtsorgane, einschließlich Gonorrhoe
- Infektionen des Bauchraums (einschließlich Peritonitis) (siehe Abschnitt 2.)
- akute, bakterielle Meningitis
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang mit, oder im vermuteten Zusammenhang mit, einer der oben angeführten Infektionen.

Offizielle Empfehlungen zum adäquaten Gebrauch von antibakteriellen Produkten sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre

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

Dosierungsrichtlinien

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

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

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

1 - 2 g alle 12 Stunden entsprechend einer Gesamttagesdosis von 2 - 4 g.

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

2 - 3 g als Einzeldosis alle 6 - 8 Stunden bis zu einer maximalen Tagesdosis von 12 g.
Bei schweren Infektionen ist eine Kombinationstherapie von Cefotaxim Sandoz mit anderen Antibiotika angezeigt.

Säuglinge und Kinder (1 Monat bis 12 Jahre)

Die übliche Dosis für Säuglinge und Kinder <50 kg beträgt 50 - 150 mg/kg/Tag verteilt auf 2 bis 4 Gaben. Bei sehr schweren Infektionen kann eine Dosiserhöhung bis zu 200 mg/kg/Tag verteilt auf mehrere Einzeldosen erforderlich sein. Bei Säuglingen und Kindern >50 kg ist die normale Dosis für Erwachsene zu verabreichen, wobei eine maximale Tagesdosis von 12 g nicht überschritten werden darf.

Neu- und Frühgeborene

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

Alter	***Tagesdosis Cefotaxim***

0 - 7 Tage	50 mg/kg alle 12 h
8 Tage - 1 Monat	50 mg/kg alle 8 h

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, vorausgesetzt dass Nieren- und Leberfunktion normal sind.
Weitere Empfehlungen
Gonorrhoe
Einmalige Verabreichung einer Injektion (intramuskulär oder intravenös) von 0,5 g bis 1 g Cefotaxim Sandoz. Bei komplizierten Infektionen sind vorhandene offizielle Empfehlungen zu berücksichtigen. Vor Beginn der Behandlung ist Syphilis auszuschließen.
Harnwegsinfektionen
Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen 1 g alle 12 Stunden.
Bakterielle Meningitis
Die empfohlene Tagesdosis beträgt bei Erwachsenen 6 bis 12 g und bei Kindern 150 bis 200 mg/kg, verteilt auf gleich große Gaben alle 6 bis 8 Stunden. Bei Neugeborenen können 50mg/kg Cefotaxim für Säuglinge im Alter von 0 - 7 Tagen alle 12 h und für Säuglinge im Alter von 7 - 28 Tagen alle 8 h verabreicht werden.
Infektionen des Bauchraums
Infektionen des Bauchraums sollen mit Cefotaxim in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika, die wirksam gegen anaerobe Bakterien sind, behandelt werden.
Dauer der Therapie
Die Dauer der Behandlung mit Cefotaxim Sandoz richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und dem Krankheitsverlauf. Die Behandlung mit Cefotaxim Sandoz ist solange fortzuführen, bis die Symptome abgeklungen oder die Bakterien nachweislich eradiziert worden sind. Infektionen, die durch Streptococcus pyogenes verursacht werden, erfordern eine Behandlungsdauer von mindestens 10 Tagen (eine parenterale Behandlung kann vor Ablauf der 10 Tage auf eine geeignete orale Therapie umgestellt werden).
Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 5 ml/min entspricht die Anfangsdosis der üblichen empfohlenen Dosis, während die Erhaltungsdosis halbiert werden soll, ohne die Dosisintervalle zu ändern.
Dosierung bei Dialyse oder Peritonealdialyse
Bei Patienten mit Hämo- oder Peritonealdialyse ist die Verabreichung einer i.v. Injektion von 0,5 g - 2 g nach jeder Dialysebehandlung sowie alle 24 Stunden zur wirksamen Behandlung der meisten Infektionen ausreichend.
Art der Anwendung
Um jegliches Risiko einer Infektion zu vermeiden, hat die Herstellung der Infusion unter strengen aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Nach Bereitung der Lösung ist die Infusion unverzüglich zu verabreichen.
Cefotaxim und Aminoglykoside dürfen nicht in derselben Spritze oder Infusionsflüssigkeit gemischt werden.

- ***Intravenöse Infusion:***
  Zur intravenösen Kurzinfusion wird 1 g oder 2 g Cefotaxim Sandoz in 40 - 50 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer anderen kompatiblen Flüssigkeit (z.B. Glukose 10%) gelöst. Nach der Herstellung wird die Lösung als eine 20-minütige intravenöse Infusion verabreicht.
  Zur intravenösen Dauertropfinfusion werden 2 g Cefotaxim Sandoz in 100 ml einer geeigneten Flüssigkeit gelöst, z.B. in Natriumchlorid 0,9 % oder in isotoner Glukoselösung oder anderen kompatiblen Flüssigkeiten für Infusionen. Nach der Herstellung wird die Lösung als eine 50 - 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht.
- ***Intravenöse Injektion:***
  Zur intravenösen Injektion wird Cefotaxim Sandoz 0,5 g in 2 ml Wasser für Injektionszwecke, Cefotaxim Sandoz 1 g in 4 ml Wasser für Injektionszwecke und Cefotaxim Sandoz 2 g in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und anschließend über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten injiziert. Im Rahmen der Post-Marketing Überwachung wurde in sehr seltenen Fällen von potentiell lebensbedrohlichen Arrhythmien bei Patienten berichtet, denen Cefotaxim als schnelle intravenöse Gabe über den zentralvenösen Zugang verabreicht wurde.
- ***Intramuskuläre Injektion:***
  Zur intramuskulären Injektion wird Cefotaxim Sandoz 0,5 g in 2 ml Wasser für Injektionszwecke bzw. Cefotaxim Sandoz 1 g in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung ist tief intramuskulär zu injizieren. Zur Vermeidung von Schmerzen bei der Injektion kann Cefotaxim Sandoz 0,5 g in 2 ml Lidocainhydrochlorid-Lösung 1% bzw. Cefotaxim Sandoz 1 g in 4 ml Lidocainhydroch-

lorid-Lösung 1% gelöst werden (nur für Erwachsene). Lidocain-hältige Lösungen dürfen nicht intravenös verabreicht werden. Übersteigt die Gesamttagesdosis 2 g, ist eine intravenöse Verabreichung zu wählen. Bei schweren Infektionen wird eine intramuskuläre Injektion nicht empfohlen. Die Produktinformation für das ausgewählte Lidocain-hältige Arzneimittel muss beachtet werden.

Die folgende Tabelle zeigt das Verdünnungsverhältnis für die verschiedenen Größen der Durchstechflaschen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cefotaxim oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine
- frühere plötzliche und/oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ein Penicillin oder ein anderes Betalactam-Antibiotikum (siehe auch Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Breitspektrum-Antibiotika kann eine längere Anwendung zu einer Überwucherung mit nicht-empfindlichen Erregern führen. Eine wiederholte Evaluierung des Gesundheitszustandes des Patienten ist notwendig. Beim Auftreten einer Superinfektion während der Behandlung und falls klinisch erforderlich, ist eine spezifische antimikrobielle Therapie einzuleiten.

Anaphylaktische Reaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurde über schwere und fallweise letale Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Cefotaxim sofort abgebrochen und entsprechende Notfallmaßnahmen eingeleitet werden. Vor Einleitung der Therapie sollte ermittelt werden, ob der Patient in der Vergangenheit schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefotaxim, anderen Cephalosporinen oder anderen Arten von Betalaktam-Antibiotika hatte. Vorsicht ist geboten, wenn Cefotaxim an Patienten gegeben wird, die in der Vorgeschichte leichte Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika hatten.

Schwere bullöse Reaktionen

Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Cefotaxim berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen angewiesen werden, vor der Weiterführung der Behandlung den Arzt unverzüglich zu informieren, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

Clostridium difficile assoziierte Erkrankung (z.B. pseudomembranöse Kolitis)

Bei Durchfällen, insbesonders wenn sie schwer und/oder anhaltend sind, die während oder in den ersten Wochen nach Behandlung auftreten, können symptomatisch für eine *Clostridium difficile*- assoziierte Erkrankung sein. Diese Erkrankung kann einen leichten bis lebensbedrohenden Schweregrad haben, wovon die schwerste Form die pseudomembranöse Kolitis ist.

Die Diagnose dieser seltenen, aber unter Umständen tödlich verlaufenden Erkrankung, kann durch endoskopische und/oder histologische Untersuchungen bestätigt werden.

Bei Patienten mit schweren Durchfällen während oder nach der Verabreichung von Cefotaxim ist es deshalb wichtig, an diese Diagnose zu denken.

Schon bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis sollte die Therapie mit Cefotaxim sofort beendet und eine angemessene spezifische antibiotische Behandlung unverzüglich eingeleitet werden.

Eine Erkrankung in Verbindung mit Clostridium difficile kann sich durch Hemmung der Darmperistaltik verschlechtern. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Hämatologische Reaktionen

Da sich während der Behandlung mit Cefotaxim eine Leukopenie, Neutropenie oder seltener Agranulozytose entwickeln können, soll bei einer Behandlungsdauer von mehr als 7 Tagen das Blutbild überwacht werden. Bei Auftreten einer Neutropenie (<1400 Neutrophile/mm³) sollte die Behandlung mit Cefotaxim beendet werden.

Einige Fälle von Eosinophilie und Thrombozytopenie, nach Absetzen von Cefotaxim rasch reversibel, wurden berichtet, ebenso Fälle von hämolytischer Anämie (siehe auch Abschnitt 4.8).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis an die berechnete Kreatinin- Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Vorsicht ist geboten, wenn Cefotaxim zusammen mit Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Substanzen verabreicht wird (siehe Ab-

schnitt 4.5). Die Nierenfunktion muss bei diesen Patienten regelmäßig überwacht werden, ebenso bei älteren Patienten und bei solchen mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion.

Neurotoxizität

Eine hohe Dosierung von ß-Lactam Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, kann – insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz – zu einer Enzephalopathie führen (z.B. Bewusstseinsstörung, abnorme Bewegungen und Krämpfe) (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Im Rahmen der Post-Marketing Überwachung wurde bei sehr wenigen Patienten, die Cefotaxim als rasche intravenöse Gabe durch einen zentralvenösen Katheter erhalten hatten, potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien berichtet. Die empfohlene Dauer der Injektion bzw. Infusion ist daher einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Natrium-Aufnahme

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

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

Wie bei anderen Cephalosporinen kann der Coombs-Test in manchen Patienten unter Cefotaxim-Behandlung positiv ausfallen. Dies kann auch die Kreuzprobe beeinflussen. Harnzuckertests mit nicht spezifischen reduzierenden Reagenzien können falsch positive Ergebnisse liefern. Dieses Phänomen tritt nicht auf bei auf Glucoseoxidase basierenden Tests.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit anderen Arzneimitteln:

- ***Uricosurica***
  Probenecid beeinflusst die renale tubuläre Übertragung von Cefotaxim, wodurch die Cefotaxim Exposition über das 2-fache vergrößert wird und die renale Clearance auf etwa die Hälfte der therapeutischen Dosen reduziert. Aufgrund des großen therapeutischen Index von Cefotaxim ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erforderlich. Eine Dosisanpassung kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.2).
- ***Aminoglykosid-Antibiotika und Diuretika***
  Wie bei anderen Cephalosporinen kann Cefotaxim die nephrotoxischen Wirkungen von nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder potenten Diuretika (z. B. Furosemid) verstärken. Die Nierenfunktion muss bei diesen Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Cefotaxim bei Schwangeren wurde nicht nachgewiesen.

Präklinische Untersuchungen weisen nicht auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen in reproduktionstoxikologischen Tierstudien hin. Jedoch liegen keine entsprechend kontrollierten Studien an Schwangeren vor.

Cefotaxim passiert die Plazentaschranke. Deshalb sollte Cefotaxim während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der erwartete Nutzen übersteigt die potentiellen Risiken.

Stillzeit

Cefotaxim geht in die Muttermilch über.

Auswirkungen auf die physiologische Darmflora des gestillten Säuglings führen zu Durchfall, zur Sprosspilzbesiedelung und eine Sensibilisierung des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden.

Aus diesem Grund muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen einzustellen oder die Behandlung zu unterbrechen ist, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die stillende Frau zu berücksichtigen sind.

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.

Sehr selten ist bei Anwendung hoher Dosen und vor allem bei gleichzeitigem Bestehen einer Nierenfunktionseinschränkung eine Enzephalopathie (z.B. Bewusstseinsstörungen, abnorme Bewegungen und Krampfanfälle) berichtet worden (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

Systemorganklassen	***Sehr häufig (≥1/10)***	***Häufig (≥1/100 bis <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)***	***Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)***	***Sehr selten (<1/10.000)***	***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 Reaktion			Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmus Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems			Krämpfe (siehe Abschnitt 4.4)			Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalopathie (z.B. Bewusstseinsstörung, unnormale Bewegungen) (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen						Herzarrhythmien nach schneller Bolusinjektion durch einen zentralen Venenkatheter
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Durchfall			Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Pseudo-membranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg von Leberenzymen (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phosphatasen und / oder Bilirubin)			Hepatitis* (manchmal mit Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria			Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Toxisch epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Abnahme der Nierenfunktion/ Anstieg von Kreatinin (besonders bei gleichzeitiger Gabe von Aminogkykosiden)			Interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bei i.m. Injektionen: Scherzen am Verabreichungsort		Fieber, Entzündungsreaktionen am Verabreichungsort, einschließlich Phlebitis/ Thrombo-			Bei i.m. Injektion (wenn das Lösungsmittel Lidocain enthält): systemische Reaktion auf Lidocain

			phlebitis			

* Post-Marketing Erfahrung

Jarisch-Herxheimer Reaktionen

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

Das Auftreten von einem oder mehreren Symptomen wurde nach etlichen Wochen der Behandlung von Borreliose berichtet: Hautauschlag, Juckreiz, Fieber, Leukopenie, erhöhte Leberenzyme, Atemprobleme, Gelenkschmerzen.

Hepatobiliäre Erkrankungen

Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin wurde beobachtet. Diese Laborabweichungen können in seltenen Fällen das Doppelte des Normwertes überschreiten und das Muster eines Leberschadens zeigen, normalerweise cholestatisch und meistens ohne Symptome.

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:

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung dürften weitgehend dem Nebenwirkungsprofil entsprechen. Bei Gabe sehr hoher Dosen von Betalaktam-Antibiotika einschließlich Cefotaxim besteht das Risiko einer reversiblen Enzephalopathie.

Im Fall einer Überdosierung muss Cefotaxim abgesetzt werden und unterstützende Maßnahmen sindeinzuleiten, welche eliminationsbeschleunigende Maßnahmen und symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen (z.B. Krämpfe) beinhalten.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung. Die Serumkonzentration von Cefotaxim kann durch Peritoneal- oder Hämodialyse reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 3. Generation der Cephalosporine.
ATC Code: J01DD01.

Wirkmechanismus

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.

Pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Zusammenhang

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) AmpCBetalaktamase- 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 Gramnegativen 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

Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:
EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte V3.1 (2013-02-11):

Erreger	***Sensibel***	***Resistent***
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
Staphylococcus spp.	--*	--*
Streptococcus (Gruppen A, B, C, G)	--**	--**
Streptococci der Viridans- Gruppe	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,5 mg/l***	>2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤0,12 mg/l***	>0,12 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤1 mg/l	>2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
Neisseria meningitidis	≤0,12 mg/l***	>0,12 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte****	≤1 mg/l	>2 mg/l

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

** Die Betalaktam-Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppe A, B, C und G wird von ihrer Empfindlichkeit gegenüber Penicillin abgeleitet.

*** Isolate mit MIC-Werten über dem empfindlichen Grenzwert sind sehr selten oder wurden nicht berichtet. Die Identifikation und antimikrobielle Empfindlichkeitstests gegen jedes dieser Isolate muss wiederholt werden und wenn das Ergebnis bestätigt wurde, wird das Isolat an ein Referenzlabor geschickt. Bis der Nachweis bezüglich des klinischen Ansprechens für bestätigte Isolate mit MIC-Werten über dem derzeitigen Resistenzgrenzwert erbracht wurde, sollten sie als resistent geführt werden.

****Grenzwerte entsprechen einer täglichen intravenösen Dosis von 1 g x 3 und einer Höchstdosis von mindestens 2 g x 3.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefotaxim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim anzustreben.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Borrelia burgdorferi°
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis°
Neisseria gonorrhoeae°
Neisseria meningitidis°
Proteus mirabilis%
Proteus vulgaris°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus&
Staphylococcus epidermidis+

Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis+
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli%
Klebsiella oxytoca%
Klebsiella pneumoniae%
Morganella morganii
Serratia marcescens
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridium difficile
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.
Treponema pallidum

° In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei >50%.
% Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.
& In der EU beträgt die Resistenzrate <10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cefotaxim Sandoz wird parenteral verabreicht. Nach intravenöser Injektion von 1 g Cefotaxim betragen die mittleren Spitzenkonzentrationen nach 5 Minuten etwa 81 – 102 mg/l; nach Verabreichung von 2 g liegen sie nach 8 Minuten bei etwa 167 – 214 mg/l. Nach intramuskulärer Injektion von 1 g Cefotaxim werden im Plasma mittlere Spitzenkonzentrationen von 20 mg/l innerhalb von 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Cefotaxim dringt gut in verschiedene Kompartimente ein. Therapeutisch wirksame Spiegel, die über der minimalen Hemmkonzentration der üblichen Erreger liegen, werden rasch erreicht. Die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind niedrig, wenn die Meningen nicht entzündet sind; sind sie aber entzündet, überschreitet Cefotaxim üblicherweise die Blut-Hirn-Schranke in Konzentrationen, die über der MHK liegen (3 – 30 µg/ml). Nach Gaben von 1 oder 2 g werden im eitrigen Sputum, in den Bronchialsekreten und in der Pleuralflüssigkeit Cefotaxim-Konzentrationen erreicht (0,2 – 5,4 µg/ml), die eine Hemmwirkung auf die meisten gramnegativen Bakterien haben. Konzentrationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksam sind gegen die meisten empfindlichen Organismen, werden außerdem nach therapeutischen Dosen in den weiblichen Geschlechtsorganen, in Ausfluss von Mittelohrentzündungen, im Prostatagewebe, in der Interstitialflüssigkeit, der Peritonealflüssigkeit und 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 Geweben (bis zu 6 mg/kg). Cefotaxim geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Die Plasmaproteinbindung von Cefotaxim beträgt ungefähr 25 – 40%.

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

Biotransformation
Cefotaxim wird beim Menschen teilweise metabolisiert. Ungefähr 15 - 25% einer parenteralen Dosis werden zu O-Desacetyl-Cefotaxim metabolisiert. Der Metabolit besitzt ebenfalls antibakterielle Wirksamkeit.
Elimination
Die Ausscheidung von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim erfolgt überwiegend renal. Nur ein geringer Prozentsatz (2%) wird mit der Galle ausgeschieden. Im 6-Stunden-Sammelurin wurden 40 – 60% der verabreichten Dosis in unveränderter Form und 20% als O-Desacetyl-Cefotaxim wiedergefunden. Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Cefotaxim wurden mehr als 80% im Urin wiedergefunden; davon entfielen 50 – 60% auf unverändertes Cefotaxim, und der Rest enthält Metaboliten.
Die totale Clearance von Cefotaxim beträgt 240 - 390 ml/min und die renale Clearance 130 – 150 ml/min.
Die Serumhalbwertszeiten von Cefotaxim und O-Desacetyl-Cefotaxim betragen normalerweise ca. 50 bis 80 bzw. 90 Minuten. Bei älteren Patienten liegt die Serumhalbwertszeit zwischen 120 – 150 Minuten.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 3 – 10 ml/min) kann die Halbwertszeit von Cefotaxim auf 2,5 – 3,6 Stunden verlängert sein.
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
Es liegen keine Hinweise auf ein spezielles Risiko für den Menschen vor. Diese Angaben basieren auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Gentoxizität und Reproduktionstoxizität.
Cefotaxim passiert die Plazentaschranke. Nach einer intravenösen Gabe von 1 g Cefotaxim während der Geburt wurden im Serum der Nabelschnur in den ersten 90 Minuten nach der Verabreichung Werte von 14 µg/ml gemessen, die gegen Ende der zweiten Stunde nach Verabreichung auf ca. 2,5 µg/ml zurückgingen. Im Fruchtwasser wurde die höchste Konzentration von 6,9 µg/ml nach 3 – 4 Stunden gemessen. Dieser Wert liegt über der MHK für die meisten gramnegativen Bakterien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Keine.

6.2 Inkompatibilitäten
Cefotaxim darf nicht mit anderen Antibiotika gemischt in derselben Spritze oder Infusionslösung verabreicht werden. Dies gilt insbesondere für Aminoglykoside.
Cefotaxim Sandoz darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die Natriumbikarbonat enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Ungeöffnet: 2 Jahre.
Geöffnetes und zubereitetes Produkt: Zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Ungeöffnet: Nicht über 25°C lagern. Behältnis im Außenkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen für das zubereitete Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Art
0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
15 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse III; verschlossen mit Halogenbutyl-Gummistopfen.
1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
20 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse III; verschlossen mit Halogenbutyl-Gummistopfen.
2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
20 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse III; verschlossen mit Halogenbutyl-Gummistopfen
bzw.
50 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse II mit Halogenisobuten-Isopren-Gummistopfen.
Inhalt
1 Durchstechflasche pro Packung

1 Durchstechflasche pro Packung zu je 5 Packungen
1 Durchstechflasche pro Packung zu je 10 Packungen
1 Packung zu 10 Durchstechflaschen
1 Packung zu 25 Durchstechflaschen
1 Packung zu 50 Durchstechflaschen
1 Packung zu 100 Durchstechflaschen
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Herstellung der Lösung sind aseptische Methoden anzuwenden. Die gebrauchsfertige Lösung ist sofort zu verwenden.
Cefotaxim ist kompatibel mit einer Reihe gängiger intravenöser Infusionsflüssigkeiten:
– Wasser für Injektionszwecke
– Natriumchloridlösung 0,9%
– Glukoselösung 5%
– Glukose 5% /Natriumchloridlösung 0,9%
– Ringer-Laktatlösung
– Metronidazollösung 5%
– Dextran 40 in Natriumchloridlösung 0,9%
– Dextran 40 in Glukoselösung 5%
Die Kompatibilität von Cefotaxim mit anderen Infusionsflüssigkeiten ist vor deren Verwendung zu überprüfen.
Die gebrauchsfertige Lösung soll klar und hellgelblich bis braun-gelblich sein. Nicht verwenden, falls Partikel sichtbar sind. Nur eine Dosis entnehmen.
Nicht verwendete Lösung ist zu vernichten.
Hinweise zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Punkt 4.2.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–24765

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Dezember 2002 / 17. Dezember 2006

10. Stand der Information

Mai 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.