

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefotaxim Swyssi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Cefotaxim (als Cefotaxim-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jedes Gramm Cefotaxim Swyssi enthält etwa 48 mg (2,09 mmol) Natrium, siehe Abschnitt 4.4.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Ein weißes bis leicht gelbliches Pulver ohne sichtbare Anzeichen von Verunreinigungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefotaxim ist zur Behandlung der folgenden schweren Infektionen angezeigt, wenn diese durch Cefotaxim-empfindliche Erreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Infektionen der unteren Atemwege;
- Infektionen der Nieren und des oberen Harntrakts;
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes;
- Knochen- und Gelenksinfektionen;
- Infektionen der Geschlechtsorgane, einschließlich Gonorrhö;
- Infektionen des Bauchraumes (einschl. Peritonitis);
- Meningitis;
- Lyme-Borreliose (insbesondere Stadium II und III);
- Endokarditis;
- Bakteriämien, die mit den oben genannten Infektionen in Verbindung stehen oder bei denen der Verdacht besteht, dass sie damit in Verbindung stehen.

Prophylaxe:

Perioperative Prophylaxe, wenn für den Patienten ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Cefotaxim bei schweren und komplizierten Infektionen intravenös zu verabreichen ist.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren erhalten üblicherweise 1 bis 2 g Cefotaxim alle 12 Stunden.

In schweren Fällen kann die Tagesdosis auf 12 g erhöht werden. Höhere Tagesdosen müssen in mindestens 3 bis 4 Einzeldosen im Abstand von 8 oder 6 Stunden aufgeteilt werden.

Die nachstehende Tabelle kann als Dosierungsrichtlinie verwendet werden:

Art der Infektion	Einzeldosis Cefotaxim	Dosisintervall	Tagesdosis Cefotaxim
Milde Infektionen	1g	12 Stunden	2g
Moderate Infektionen	1-2g	12 Stunden	2-4g
Schwere Infektionen	2-3g	6 -8 Stunden	6-12g

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche über 12 Jahren erhalten die gleiche Dosis wie Erwachsene.

Säuglinge und Kinder bis zu 12 Jahren erhalten je nach Schwere der Infektion 50 bis 100 mg Cefotaxim (bis zu 150 mg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in gleichgroße Einzeldosen, die in 12- bis 6-stündigen Abständen gegeben werden. In Einzelfällen – besonders in lebensbedrohlichen Situationen – kann eine Anhebung der Tagesdosis auf 200 mg Cefotaxim pro Kilogramm Körpergewicht erforderlich sein.

Eine Einzeldosis darf 2 g nicht überschreiten.

Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen ist die noch nicht voll ausgereifte Nierenclearance zu berücksichtigen.

Dosen von 50 mg Cefotaxim pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag sind nicht zu überschreiten.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Gonorrhöe

Zur Behandlung von Gonorrhöe bei Erwachsenen werden 0,5 g Cefotaxim als Einzeldosis intramuskulär verabreicht. Bei weniger empfindlichen Keimen kann eine Erhöhung der Dosis erforderlich sein. Vor Therapiebeginn ist auf Syphilis zu prüfen.

Perioperative Infektionsprophylaxe

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

Lyme-Borreliose

Eine Tagesdosis von 6 g Cefotaxim (14 bis 21 Tage lang). Die Tagesdosis wurde meistens auf 3 Teildosen aufgeteilt (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.

Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie von Cefotaxim mit Aminoglykosiden ist ohne Vorliegen eines Antibiotogramms bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen angezeigt. Bei der Kombination mit Aminoglykosiden muss die Nierenfunktion überwacht werden.

Aminoglykoside müssen getrennt von Cefotaxim verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

Zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage kann auch die Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika angezeigt sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nach einer normalen Anfangsdosis ist die Erhaltungsdosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/Minute oder weniger unter Beibehaltung des Dosierungsintervalls auf die Hälfte der normalen Dosis zu reduzieren.

Je nach Schwere der Infektion erhalten Hämodialysepatienten täglich 1 bis 2 g Cefotaxim. Am Tag der Hämodialyse muss Cefotaxim nach dem Dialyseverfahren verabreicht werden.

Je nach Schwere der Infektion erhalten Peritonealdialysepatienten täglich 1 bis 2 g Cefotaxim. Cefotaxim wird durch Peritonealdialyse nicht eliminiert.

Art der Anwendung

Intravenöse und intramuskuläre Anwendung

Intravenöse Anwendung

Zur intravenösen Injektion wird Cefotaxim Swyssi 1 g in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung 3 bis 5 Minuten lang direkt in die Vene injiziert.

Bei schneller Injektion über einen zentralen Venenkatheter wurden potenziell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Infusion

Zur intravenösen Kurzinfusion wird Cefotaxim Swyssi 1 g in 40 bis 50 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer kompatiblen Infusionslösung gelöst und anschließend in ca. 20 Minuten i. v. infundiert.

Zur intravenösen Dauerinfusion wird Cefotaxim Swyssi 2 g in 100 ml Natriumchlorid 0,9 %, Glucose 5 %, Natriumchlorid 0,9 % + Glucose 5 % gelöst. Zur Lösung kann auch eine andere kompatible Infusionslösung (z. B. Ringer-Lactat-Lösung, Ringer-Lösung) verwendet werden.

Zur intramuskulären Injektion

Cefotaxim Swyssi 1g wird in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Injektion soll dann tief intragluteal verabreicht werden. Die Schmerzen bei der intramuskulären Injektion können durch Auflösen von 1 g Cefotaxim in 4 ml 1%iger Lidocainhydrochloridlösung vermieden werden.

Eine intravaskuläre Injektion ist zu vermeiden, da die Verabreichung von Lidocain Unruhe, Tachykardie, Erregungsleitungsstörungen sowie Erbrechen und Krämpfe verursacht.

Cefotaxim mit Lidocain-Beimischung ist Kindern unter 30 Monaten nicht zu verabreichen.

Die Informationen für medizinisches Fachpersonal über das Lidocain-haltige Präparat müssen beachtet werden.

Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 ml unilateral zu injizieren. Wenn die Tagesdosis 2 g Cefotaxim übersteigt oder wenn Cefotaxim häufiger als zweimal am Tag injiziert wird, wird die intravenöse Verabreichung empfohlen. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

Für Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cefotaxim oder gegen andere Cephalosporine.

Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp und/oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder andere Beta-Laktam-Antibiotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktionen

Bei der Anwendung von Cefotaxim können schwere akute (einschließlich tödliche) Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock) auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). In diesen Fällen ist Cefotaxim abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Besondere Vorsicht vor der Anwendung von Cefotaxim ist bei Patienten mit jeglicher Überempfindlichkeit gegen Penicillin und andere Beta-Laktam-Antibiotika erforderlich, da eine

Parallelallergie bestehen kann (zu Gegenanzeigen aufgrund bekannter Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft sonstiger Art (z. B. bei Heuschnupfen oder Asthma bronchiale) ist Cefotaxim ebenfalls mit besonderer Vorsicht anzuwenden, da in diesen Fällen das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen erhöht ist.

Schwere Hautreaktionen (SCARs)

Schwerwiegende Nebenwirkungen der Haut (SCARs), einschließlich Fällen von akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Cefotaxim berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sind die Patienten auf die Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen hinzuweisen.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, ist die Behandlung mit Cefotaxim umgehend abzubrechen. Wenn der Patient unter Anwendung von Cefotaxim eine AGEP, ein SJS, eine TEN oder ein DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cefotaxim nicht wieder aufgenommen werden und ist dauerhaft abzusetzen.

Bei Kindern kann das Auftreten eines Hautausschlags mit der zugrunde liegenden Infektion oder einem alternativen infektiösen Prozess verwechselt werden, daher ist von Ärzten die Möglichkeit einer Reaktion auf Cefotaxim bei Kindern in Erwägung zu ziehen, bei denen während der Behandlung mit Cefotaxim Ausschlag- und Fiebersymptome auftreten.

Clostridioides-difficile-assoziierte Erkrankungen (z. B. pseudomembranöse Kolitis)

Schwere und anhaltende Durchfälle während oder in den ersten Wochen nach der Behandlung können auf eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung (CDAD) zurückzuführen sein.

Die CDAD kann in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Die schwerste Form, die pseudomembranöse Kolitis, kann tödlich sein. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis ist die Therapie mit Cefotaxim abzusetzen und sofort eine geeignete Behandlung einzuleiten (z. B. Verabreichung spezieller Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Medikamente, die die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden. *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankungen können durch eine fäkale Obstruktion begünstigt werden.

Hämatologische Reaktionen

Leukopenie, Neutropenie und seltener Knochenmarkversagen, Panzytopenie oder Agranulozytose können während der Behandlung auftreten, insbesondere nach längerer Anwendung. Daher sind Blutbildkontrollen durchzuführen, wenn die Therapie länger als 7 Tage dauert. Wenn sich das Blutbild verändert, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Cefotaxim in Betracht zu ziehen.

Es wurde über einige Fälle von Eosinophilie und Thrombozytopenie, die nach Absetzen von Cefotaxim rasch reversibel sind, berichtet. Es wurde auch über Fälle von hämolytischer Anämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Enzephalopathie

Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können das Risiko des Patienten erhöhen, eine Enzephalopathie zu entwickeln, z. B. Erregung des zentralen Nervensystems, Myoklonus, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Bewegungsstörungen und Krampfanfälle. Dies gilt insbesondere bei Anwendung hoher Dosen, einer Überdosierung oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Auftreten solcher Reaktionen sofort einen Arzt aufzusuchen.

Wenn Krampfanfälle auftreten, sind die üblichen Notfallmaßnahmen zu ergreifen, und die Behandlung mit Cefotaxim muss möglicherweise nach Abwägung von Nutzen und Risiken abgesetzt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosierung entsprechend der berechneten Kreatinin-Clearance anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn Cefotaxim zusammen mit Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die Nierenfunktion muss bei diesen Patienten, bei älteren Menschen und bei Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Verabreichung

Bei einigen wenigen Patienten wurde über potenziell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen nach schneller Injektion von Cefotaxim über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) berichtet. Daher ist die empfohlene Injektionsgeschwindigkeit einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Superinfektion

Wie bei jeder Anwendung von Antibiotika kann die Verabreichung von Cefotaxim (insbesondere bei Langzeitbehandlung) zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das verwendete Medikament unempfindlich sind. Achten Sie auf Anzeichen für eine mögliche Folgeinfektion mit solchen Erregern. Spätere Infektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Auswirkungen auf Labortests

Wie bei anderen Cephalosporinen wurde bei einigen Patienten, die mit Cefotaxim behandelt wurden, ein positiver Coombs-Test festgestellt. Dieses Phänomen kann die Kreuzprobe von Blut beeinträchtigen. Urin-Glucosetests mit unspezifischen Reduktionsmitteln können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Dieses Phänomen tritt nicht auf, wenn eine spezifische Glukose-Oxydase-Methode verwendet wird.

Natriumaufnahme

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg (2,09 mmol) Natrium pro 1 g Durchstechflasche, entsprechend 2,4% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antibiotika

Cefotaxim ist möglichst nicht mit bakteriostatisch wirkenden Mitteln (z. B. Tetrazykline, Erythromycin, Chloramphenicol oder Sulfonamide) zu kombinieren, da hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung *in vitro* ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde.

Ein synergistischer Effekt kann sich bei der Kombination mit Aminoglykosiden ergeben.

Urikosurika

Probenecid interagiert mit Cefotaxim beim renalen tubulären Transfer, wobei Cefotaxim bis auf das 2-fache der therapeutischen Dosis ansteigt und im Gegenzug die renale Ausscheidung auf die Hälfte der therapeutischen Dosis sinkt. Aufgrund der therapeutischen Breite von Cefotaxim ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung jedoch erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.2).

Nephrotoxische Substanzen

Wie bei anderen Cephalosporinen ist die Nierenfunktion in Kombination mit potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B und Colistin) oder starken Diuretika (z. B. Furosemid) zu überwachen, da es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität der angeführten Substanzen kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Cefotaxim in der Schwangerschaft wurde nicht belegt. Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität. Jedoch liegen keine kontrollierten klinischen Studien bei Schwangeren vor.

Cefotaxim passiert die menschliche Plazenta. Cefotaxim wird deshalb während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Stillzeit:

Cefotaxim geht in die Muttermilch über.

Wird Cefotaxim während der Stillzeit angewendet, sind Beeinträchtigungen der physiologischen Darmflora, Durchfall und Besiedelung durch Hefepilze sowie eine Sensibilisierung des Säuglings nicht auszuschließen. Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit Cefotaxim abgesetzt werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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.

Hohe Dosen von Cefotaxim können, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, eine Enzephalopathie (z. B. Verwirrung, Bewusstseinsstörungen, abnorme Bewegungen und Krämpfe) verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn solche Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

System- Organklasse	Sehr Häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Superinfektion (siehe Abschnitt 4.4.), z. B. orale oder vaginale Candidose ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Granulozytopenie, Leukopenie Eosinophilie Thrombozytopenie	Versagen des Knochenmarks Panzytopenie Neutropenie Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4) Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Jarisch-Herxheimer- Reaktion ²	Anaphylaktische Reaktionen Angioödem Bronchospasmus Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen Schwindel Enzephalopathie ³ (siehe Abschnitt 4.4)

Herzerkrankungen				Tachykardie (Herzrasen) Herzrhythmusstörungen bei schneller Bolusinfusion über einen zentralen Venenkatheter
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Diarrhöe Appetitverlust	Übelkeit Erbrechen Abdominale Schmerzen Enterokolitis (auch mit Blut), Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT und/oder alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin ⁵	Hepatitis ⁴ (manchmal mit Gelbsucht)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hautausschlag Pruritus Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akute und exanthematische Pustulose (AGEP), (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenk Beschwerden (z.B. Schwellungen)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Verschlechterung der Nierenfunktion / Kreatininanstieg (insbesondere bei gleichzeitiger Verschreibung mit Aminoglykosiden)	Akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4) Interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Bei intramuskulärer (IM) Verabreichung:</i> Schmerzen an der Injektionsstelle <i>Auch:</i> Induration		Fieber Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle, einschl. Phlebitis/ Thrombophlebitis	<i>Bei schneller intravenösen (IV) Injektion:</i> Erröten und Erbrechen
--	---	--	--	--

¹ Wie bei anderen Antibiotika kann die Verabreichung von Cefotaxim, insbesondere bei längerer Anwendung, zu vermehrtem Wachstum von nichtempfindlichen Keimen führen. Die regelmäßige Überprüfung des Zustandes des Patienten ist wichtig. Tritt während der Behandlung eine Superinfektion auf, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

² Bei der Behandlung von Spirochäteninfektionen (z. B. Borreliose) kann es zu einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gelenksbeschwerden kommen. Nach einer mehrwöchigen Behandlung der Borreliose wurden eines oder mehrere der folgenden Symptome berichtet: Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Leukopenie, Erhöhung der Leberenzyme, Atembeschwerden, Gelenkprobleme. Diese Erscheinungen entsprechen zum Teil den Symptomen der Grunderkrankung der behandelten Patienten.

³ Beta-Laktame, einschließlich Cefotaxim, prädisponieren den Patienten für das Risiko einer Enzephalopathie (die Krämpfe, Verwirrung, Bewusstseinsstörungen und Bewegungsstörungen einschließen kann), insbesondere bei Überdosierung oder Niereninsuffizienz.

⁴ Erfahrung nach Markteinführung

⁵ Der Anstieg der Leberenzyme oder des Bilirubins übersteigt selten das Zweifache der oberen Normgrenze und weist auf verschiedene Formen von Leberschäden hin (in der Regel cholestatisch, meist asymptomatisch).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung können neben dem Absetzen des Arzneimittels auch Maßnahmen zur Beschleunigung der Elimination erforderlich sein. Cefotaxim kann durch Hämodialyse eliminiert werden, während Peritonealdialyse bei der Eliminierung von Cefotaxim unwirksam ist. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Symptome einer Überdosierung

Intoxikationen im strengen Sinne sind beim Menschen unbekannt. Die Symptome entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Bei der Anwendung von Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, besteht die Gefahr der Entwicklung einer Enzephalopathie mit Erregung des zentralen Nervensystems, Myoklonus, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Bewegungsstörungen und Krampfanfällen. Bei Anwendung hoher Dosen, Überdosierung und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung erhöht.

Notfallmaßnahmen

Zentral ausgelöste Krämpfe können mit Diazepam oder Phenobarbital, nicht jedoch mit Phenytoin behandelt werden. Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Sofortmaßnahmen, möglichst mit den ersten Anzeichen des Schocks, einzuleiten. Andernfalls wird eine symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen empfohlen, sofern erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung. Cephalosporine der 3. Generation,
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.

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.

Resistenzmechanismus

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 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 bei Empfindlichkeitstests

Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Mitteln etablierten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) für Cefotaxim können auf der folgenden Website eingesehen werden:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Deshalb sind, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über die Resistenzlage wünschenswert. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefotaxim in Frage gestellt ist, ist eine Therapieberatung durch Experten anzustreben. 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
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negative Aerobier
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Neisseria gonorrhoea</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
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Gram-negative Aerobier
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> # %
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobier

<i>Bacteroides fragilis</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN
Gram-positive Aerobier
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
Gram-negative Aerobier
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobier
<i>Clostridioides difficile</i>
Sonstige
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

% Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent:

In den Intensivstationen liegt die Resistenzrate <10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cefotaxim wird parenteral appliziert. Nach intravenöser Injektion von 1 g Cefotaxim betragen die Serumkonzentrationen nach 5 Min. etwa 81 - 102 mg/l und nach 15 Min. 46 mg/l. 8 Min. nach i.v.-Injektion von 2 g Cefotaxim wurden Serumkonzentrationen von 167 - 214 mg/l gemessen. Nach intramuskulärer Gabe werden maximale Serumkonzentrationen (etwa 20 mg/l nach 1 g) innerhalb von 30 Min. erreicht.

Verteilung

Cefotaxim hat eine gute Gewebepenetration, überwindet die Plazentaschranke und erreicht hohe Konzentrationen im fötalen Gewebe (bis zu 6 mg/kg). Nur ein geringer Prozentsatz wird über die Muttermilch ausgeschieden (Konzentrationen in der Muttermilch: 0.4 mg/l nach 2 g).

Bei entzündeten Hirnhäuten dringen Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in den Liquorraum ein und erreichen dort therapeutisch wirksame Konzentrationen (z. B. bei Infektionen durch gramnegative Bakterien und Pneumokokken).

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

Biotransformation

Cefotaxim wird beim Menschen in beträchtlichem Umfang metabolisiert. Etwa 15 - 25 % einer parenteralen Dosis werden als Desacetyl-Cefotaxim ausgeschieden. Der Metabolit besitzt eine gute antibakterielle Aktivität gegen eine Vielzahl von Erregern.

Neben Desacetyl-Cefotaxim finden sich noch zwei inaktive Lactone. Aus Desacetyl-Cefotaxim entsteht ein Lacton als kurzlebige Intermediärprodukt, das weder im Urin noch im Plasma nachgewiesen werden kann, weil es einer raschen Umwandlung in Stereoisomere des ringoffenen (Betalaktamring) Lactons unterliegt. Diese werden ebenfalls im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Ausscheidung von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim erfolgt überwiegend renal. Ein kleiner Prozentsatz (ca. 2 %) wird mit der Galle ausgeschieden. Im 6-Stunden-Sammelurin werden 40 - 60 % einer Dosis in unveränderter Form und ca. 20 % als Desacetyl-Cefotaxim wiedergefunden. Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Cefotaxim können mehr als 80 % im Urin wiedergefunden werden; 50 - 60 % dieser Fraktion sind unverändertes Cefotaxim, der Rest enthält 3 Metaboliten.

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

Die Serumhalbwertszeit liegt bei 50 - 80 Minuten. Bei geriatrischen Patienten betrug die Halbwertszeit 120 - 150 Minuten.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 3 - 10 ml/min) kann die Halbwertszeit des Cefotaxims auf 2,5 - 10 Stunden verlängert sein.

Cefotaxim akkumuliert unter diesen Bedingungen nur in geringem Umfang, im Gegensatz zu den aktiven und inaktiven Metaboliten.

Sowohl Cefotaxim als auch Desacetyl-Cefotaxim werden durch Hämodialyse in größerem Umfang aus dem Blut entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Cefotaxim ist sehr gering. Je nach Tierart variiert die LD50 nach i. v. Verabreichung im Tierversuch. Bei Mäusen und Ratten liegt sie bei 9 bis 11 g/kg Körpergewicht. Nach subkutaner Verabreichung liegen die LD50-Werte für 7 Tage alte Mäuse und Ratten bei 6,1 bis 7,4 g/kg Körpergewicht und für weibliche Mäuse bei 18,7 g/kg Körpergewicht.

Mutagenes Potential

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

Reproduktionstoxizität

Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach intravenöser Verabreichung von 1 g Cefotaxim während der Geburt wurden in den ersten 90 Minuten nach der Verabreichung im Nabelschnurserum Werte von 14 µg/ml gemessen, die bis zum Ende der zweiten Stunde nach der Verabreichung auf etwa 2,5 µg/ml sanken. Die höchste im Fruchtwasser nach 3-4 Stunden gemessene Konzentration betrug 6,9 µg/ml.

Dieser Wert übersteigt die MHK für die meisten gramnegativen Erreger.

Tierexperimentelle Studien an Maus und Ratte gaben keine Hinweise auf fruchtschädigende Eigenschaften von Cefotaxim. Die Fertilität der exponierten Tiere war nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht kompatibel mit Cefotaxim:

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

Cefotaxim ist nicht mit anderen Arzneimitteln zu mischen, bevor die Mischbarkeit geprüft wurde (zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 4.2).

Inkompatibilität mit anderen Antibiotika/Chemotherapeutika

Aufgrund einer physikalisch-chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden ist Cefotaxim nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden zu verabreichen. Die beiden Antibiotika sind aus getrennten Geräten an getrennten Stellen zu injizieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort anzuwenden. Wird es nicht umgehend verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution / Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

Für Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefotaxim Swyssi ist in farblosen, klaren 15-ml-Durchstechflaschen, Typ III, verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und einer Flip-off-Aluminium-Kappe, erhältlich.

Cefotaxim Swyssi ist in Packungen mit 1, 5, 10, 25, 50, 60 oder 100 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Zubereitung der Injektions- und Infusionslösung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Hinweise zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Zur intramuskulären Injektion wird 1 g Cefotaxim Swyssi in 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder 1%iger Lidocainhydrochloridlösung gelöst.

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

Zur intravenösen Infusion wird 1 g Cefotaxim Swyssi in 10 ml verträglicher intravenöser Infusionsflüssigkeit gelöst.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung in 40 ml desselben Lösungsmittels zu überführen. Kompatible intravenöse Infusionsflüssigkeiten: Natriumchlorid 0,9 %, Glucose 5 %, Natriumchlorid 0,9 % + Glucose 5 %, Ringerlösung, Ringer-Lactat-Lösung oder Wasser für Injektionszwecke.

Die Injektions-/Infusionslösungen sind klare, gelbliche Lösungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14
60528 Frankfurt am Main,
Deutschland
Tel. +49 69 66554 162
E-Mail: info@swyssi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

07.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.