ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefotaxim Viatris 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche Cefotaxim Viatris von 0,5 g enthält 0,524 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 0,5 g Cefotaxim.

Jedes Gramm (1000 mg) Cefotaxim Viatris enthält 2,1 mmol (48 mg) Natrium (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Cefotaxim Viatris 0,5 g in Form eines Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes bis leicht gelbes Pulver.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 4,5-6,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefotaxim Viatris ist bei schweren Infektionen angezeigt, wenn diese durch Cefotaxim-empfindliche Erreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Atemwegsinfektionen,
- Infektionen von Hals, Nasen und Ohren,
- Infektionen der Niere und der Harnwege,
- Infektionen der Haut und der Weichteile,
- Infektionen der Knochen und Gelenke,
- Infektionen der Genitalien, einschließlich Gonorrhö,
- Unterleibsinfektionen (einschließlich Peritonitis),
- Meningitis
- Borreliose (insbesondere Stadium II und III)
- Sepsis
- Endokarditis

Perioperative Prophylaxe bei erhöhtem Infektionsrisiko des Patienten.

Bei der Anwendung von Cefotaxim Viatris sind die offiziellen Leitlinien für die angemessene Anwendung antimikrobieller Mittel zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung und Art der Verabreichung hängen von der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Krankheitszustand des Patienten ab. Klinische Erfahrungen zeigen, dass Cefotaxim Viatris bei schweren und komplizierten Infektionen intravenös verabreicht werden sollte.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 1 bis 2 g Cefotaxim alle 12 Stunden. In schweren Fällen kann die Tagesdosis auf 12 g gesteigert werden. Tagesdosen von bis zu 6 g können in mindestens zwei Einzeldosen alle 12 Stunden geteilt werden. Höhere Tagesdosen müssen in mindestens 3 bis 4 Einzeldosen im Abstand von 8 oder 6 Stunden aufgeteilt werden.
Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsleitfaden dienen:

Art der Infektion	Einzeldosis Cefotaxim Viatris	Dosierungsintervall	Tägliche Dosis Cefotaxim Viatris
Typische Infektionen, bei denen ein empfindlicher Erreger nachgewiesen oder vermutet wird	1 g	12 Stunden	2 g
Infektionen, bei denen verschiedene Erreger mit hoher bis mittlerer Empfindlichkeit nachgewiesen oder vermutet werden können.	2 g	12 Stunden	4 g
Unklare bakterielle Erkrankungen, die nicht lokalisiert werden können und wenn der Zustand des Patienten bedrohlich ist	2-3 g	8 Stunden Bis zu 6 Stunden Bis zu 4 Stunden	6 g Bis zu 8 g Bis zu 12 g

Jugendliche über 12 Jahre

Jugendliche über 12 Jahre erhalten die gleiche Dosis wie Erwachsene.

Kinder bis 12 Jahre

Kleinkindern und Kindern bis zu 12 Jahre erhalten je nach Schwere der Infektion 50 bis 100 mg Cefotaxim (bis zu 150 mg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, verteilt auf gleich große Einzeldosen, die im Abstand von 12 (bis 6) Stunden verabreicht werden. In Einzelfällen - insbesondere in lebensbedrohlichen Situationen - kann eine Erhöhung der Tagesdosis auf 200 mg Cefotaxim pro kg Körpergewicht erforderlich sein.

Bei Frühgeborenen sollte unter Berücksichtigung der noch nicht voll entwickelten Nieren-Clearance eine Dosis von 50 mg Cefotaxim pro Kilogramm Körpergewicht und Tag nicht überschritten werden.

Besondere Dosierungsempfehlungen

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

Perioperative Infektionsprophylaxe
Zur perioperativen Infektionsprophylaxe wird die Verabreichung von 1 bis 2 g Cefotaxim 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Operation empfohlen. In Abhängigkeit vom Infektionsrisiko kann die gleiche Dosis wiederholt verabreicht werden.

Lyme-Borreliose
Es gilt eine tägliche Dosis von 6 g Cefotaxim (für 14 bis 21 Tage). Die Tagesdosis wird in der Regel in 3 Einzeldosen aufgeteilt (3-mal täglich 2 g Cefotaxim), kann aber in Einzelfällen auch in 2 Einzeldosen verabreicht werden (2-mal täglich 3 g Cefotaxim). Diese Dosierungsempfehlungen beruhen nicht auf kontrollierten klinischen Studien, sondern auf Einzelfallbeobachtungen.

Kombinationstherapie
Die Kombinationstherapie von Cefotaxim Viatris mit Aminoglykosiden ist ohne Vorliegen eines Antibiogramms bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen angezeigt. Bei einer Kombination mit Aminoglykosiden muss die Nierenfunktion beachtet werden.
Aminoglykoside müssen getrennt von Cefotaxim Viatris verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.2).
Bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* kann auch eine Kombination mit anderen Antibiotika, die gegen *Pseudomonas* wirksam sind, angezeigt sein.

Die Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika kann auch zur Prophylaxe von Infektionen bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem angezeigt sein.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Nach einer normalen Einstiegsdosis muss die Erhaltungsdosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/Minute unter Beibehaltung des Dosisintervalls auf die Hälfte der normalen Dosis reduziert werden.
Patienten unter Hämodialyse erhalten 1 bis 2 g Cefotaxim täglich, abhängig von der Schwere der Infektion. Am Tag der Hämodialyse muss Cefotaxim nach dem Dialysevorgang verabreicht werden.
Patienten unter Peritonealdialyse erhalten 1 bis 2 g Cefotaxim am Tag, abhängig von der Schwere der Infektion. Cefotaxim wird nicht über Peritonealdialyse ausgeschieden.

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion
Zur intravenösen Injektion werden 0,5 g Cefotaxim in mindestens 2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst und dann über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten direkt in die Vene injiziert.

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

Intramuskuläre Injektion
Zur intramuskulären Injektion werden 0,5 g Cefotaxim in 2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Diese Injektion ist tief intragluteal zu verabreichen. Begleitschmerzen der i.m. Injektion können durch Auflösen von 0,5 g Cefotaxim in 2 ml 1%ger Lidocain-Lösung vermieden werden. Eine intravaskuläre Injektion ist zu vermeiden, da Lidocain bei intravenöser Verabreichung zu Unruhe, Tachykardie, Reizleitungsstörungen sowie Erbrechen und Krämpfen führen kann. Cefotaxim Viatris mit Lidocainbeimischung sollte nicht an Kinder unter 30 Monaten verabreicht werden. Die Fachinformation der Lidocain-haltigen Zubereitungen ist zu berücksichtigen.

Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 ml auf einer Seite zu injizieren. Wenn die Tagesdosis höher als 2 g Cefotaxim ist oder wenn Cefotaxim Viatris öfter als zweimal täglich injiziert wird, empfiehlt sich die i.v. Injektion.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Verlauf der Krankheit.

4.3 Gegenanzeigen

Aufgrund des Risikos eines anaphylaktischen Schocks ist Cefotaxim Viatris kontraindiziert bei vorbekannten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp oder schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefotaxim-Natrium und andere Cephalosporine sowie bei Anaphylaxie gegen Penicilline oder andere Beta-Lactam-Antibiotika.

Cefotaxim Viatris konstituiert mit Lidocain darf niemals folgendermaßen angewendet werden:
- intravenös
- bei Säuglingen/Kleinkindern unter 30 Monaten
- bei Personen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber diesem Produkt in der Vorgeschichte
- bei Patienten, die einen Herzblock ohne Schrittmacher haben
- bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz.

Die Fachinformation der Lidocain-haltigen Zubereitungen ist zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktionen
Schwerwiegende akute (einschließlich fataler) Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödeme, Bronchospasmen, Anaphylaxie bis Schock) können unter Cefotaxim auftreten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). In diesen Fällen ist Cefotaxim abzusetzen und es muss eine geeignete Behandlung (z. B. Schocktherapie) eingeleitet werden.

Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin und anderen Beta-Lactam-Antibiotika ist vor der Anwendung von Cefotaxim Viatris Vorsicht geboten, da es zu einer Kreuzallergie kommen kann (zu Gegenanzeigen bei bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.3).

Cefotaxim Viatris darf auch bei Patienten mit anderen Arten von allergischen Reaktionen (z. B. mit Heuschnupfen oder Asthma bronchiale) mit Vorsicht angewendet werden, da in diesen Fällen das Risiko von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist.

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

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

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

Cefotaxim bei Kindern in Erwägung ziehen, bei denen während der Behandlung mit Cefotaxim Ausschlag- und Fiebersymptome auftreten.

Clostridioides difficile-assoziierte Krankheit (z. B. pseudomembranöse Colitis)
Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder in den ersten Wochen nach der Behandlung kann es sich um eine mit *Clostridioides difficile*-assoziierte Erkrankung handeln, die in ihrer schwersten Form tödlich verlaufen kann, wie z. B. pseudomembranöse Colitis. Die Diagnose kann mittels endoskopischer oder histologischer Untersuchungen bestätigt werden. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Colitis ist die Cefotaxim-Therapie sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung unverzüglich einzuleiten (z. B. Gabe von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel zur Hemmung der Darmperistaltik dürfen nicht eingenommen werden. Eine *Clostridioides difficile*-assoziierte Erkrankung kann durch fäkale Stase begünstigt werden.

Hämatologische Reaktionen
Leukopenie, Neutropenie und seltenere Knochenmarksversagen, Panzytopenie oder Agranulozytose können, insbesondere nach längerer Anwendung, auftreten. Aus diesem Grund sollte bei einer länger als 7 bis 10 Tage andauernde Therapie Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Bei Veränderungen des Blutbildes sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Cefotaxim in Betracht gezogen werden.
Es wurden einige Fälle von Eosinophilie und Thrombozytopenie, die nach Absetzen von Cefotaxim rasch reversibel waren, sowie Fälle von hämolytischer Anämie berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8).

Enzephalopathie
Beta-Lactam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können das Risiko des Patienten für das Auftreten von Enzephalopathien erhöhen, z. B. begleitet von Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen und Bewegungsstörungen. Dies gilt insbesondere bei Anwendung hoher Dosen, Überdosierung oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Auftreten solcher Reaktionen unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Im Falle von aufgetretenen Krampfanfällen sind die üblichen Notfallmaßnahmen angezeigt, und die Behandlung mit Cefotaxim Viatris ist nach Abwägung von Nutzen und Risiko gegebenenfalls zu beenden.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist die Dosis entsprechend der Kreatinin-Clearance anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln mit Cefotaxim ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Die Nierenfunktion sollte bei diesen Patienten sowie bei älteren Menschen und Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung
Es liegen Berichte über potenziell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen bei einzelnen Patienten nach schneller Injektion von Cefotaxim über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) vor. Die empfohlene Injektionsgeschwindigkeit ist daher einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Monitoring
Wie bei jeder Anwendung von Antibiotika kann die Verabreichung von Cefotaxim Viatris (insbesondere nach einer langen Behandlungsdauer) zur Vermehrung von Krankheitserregern führen, die gegen das verwendete Arzneimittel unempfindlich sind. Es ist auf Anzeichen einer möglichen späteren Infektion mit solchen Erregern zu achten. Folgeinfektionen sind entsprechend zu behandeln.

Cefotaxim Viatris eignet sich nicht für die Behandlung von Syphilis.

Es liegen keine hinreichenden klinischen Erfahrungen mit Infektionen vor, die durch *Salmonella typhi, paratyphi A* und *paratyphi B* verursacht werden.

Einfluss auf labordiagnostische Tests
Wie bei anderen Cephalosporinen kann der Coombs-Test bei einigen Patienten, die mit Cefotaxim behandelt werden, positiv ausfallen. Dies kann auch die Kreuzprobe beeinflussen.
Urinzuckertests mit nicht spezifischen reduzierenden Reagenzien können falsch positive Ergebnisse liefern. Dieses Phänomen tritt bei Tests auf der Basis von Glukoseoxidase nicht auf.

Natriumaufnahme
1 Durchstechflasche Cefotaxim Viatris von 0,5 g enthält 24 mg Natrium. Dies entspricht 1,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antibiotika
Cefotaxim sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Mitteln (z. B. Tetracyclinen, Erythromycin, Chloramphenicol oder Sulfonamiden) kombiniert werden, da *in vitro* eine antagonistische Wirkung aufgrund ihrer antibakteriellen Wirkung beobachtet wurde. Bei der Kombination von Cefotaxim mit Aminoglykosiden kann ein synergistischer Effekt beobachtet werden.

Urikosurika
Probenecid beeinträchtigt den tubulären Transfer von Cefotaxim in der Niere und führt bei therapeutischen Dosen zu einer etwa zweifachen Erhöhung der Cefotaxim-Exposition und einer um die Hälfte verringerten renalen Clearance. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Cefotaxim ist es bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht erforderlich die Dosis zu reduzieren, während bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung angezeigt sein kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Aminoglykoside und Diuretika
Bei Kombination mit potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln (wie Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B und Colistin) oder starken Diuretika (wie Furosemid), wie bei anderen Cephalosporinen, ist die Nierenfunktion zu überwachen, da dies die Nephrotoxizität der aufgeführten Stoffe erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Sicherheit der Anwendung von Cefotaxim während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Tierexperimentelle zeigten keine Reproduktionstoxizität. Es gibt jedoch keine geeigneten kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Cefotaxim passiert die menschliche Plazenta. Daher sollte Cefotaxim während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die möglichen Risiken.

Stillzeit
Cefotaxim wird in die Muttermilch abgegeben. Wenn Cefotaxim Viatris während der Stillzeit angewendet wird, kann die physiologische Darmflora beeinträchtigt werden, es kann zu Durchfall und Keimbesiedlung beim Säugling kommen, und es kann auch zu einer Sensibilisierung auftreten.

Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen werden sollte oder die Behandlung mit Cefotaxim Viatris zu vermeiden ist. Dabei sollten sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind als auch die Vorteile der Therapie für die Mutter bedacht werden.

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 die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen wie Schwindel oder Enzephalopathie (die mit Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseins- und Bewegungsstörungen einhergehen können) sollte der Patient kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) [1]
Infektionen und Schädlingsbefall				Superinfektionen (siehe Abschnitt 4.4), z. B. orale oder vaginale Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Granulozytopenie, Leukozytopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Knochenmarksversagen, Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Jarisch-Herxheimer-Reaktion[2]	Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmen, anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems			Krämpfe (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalopathie [3] (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen				Tachykardie, Arrhythmie nach schneller Bolusverabreichung über einen ZVK
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Diarrhö, Appetitlosigkeit	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Enterokolitis (auch hämorrhagisch), pseudomembranöse

				Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und gallenerkrankungen			Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phosphatase) und/oder des Bilirubin[4]	Hepatitis[1] (evtl. mit Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Exantheme, Pruritus, Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkbeschwerden (z. B. Schwellungen)		
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Einschränkung der Nierenfunktion/Anstieg von Kreatinin und Harnstoff (insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit Aminoglykosiden)	Akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bei i.m. Gabe: Schmerzen an der Injektionsstelle		Fieber, entzündliche Reaktionen an der Verabreichungsstelle einschließlich Phlebitis/Thrombophlebitis	Hitzegefühl und Erbrechen bei schneller i.v. Injektion

[1] Erfahrungen nach der Markteinführung

[2] Bei der Behandlung von Spirochäteninfektionen (z. B. Borreliose) kann es zu einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden kommen. Nach einer mehrwöchigen Behandlung von Borreliose wurde(n) eines oder mehrere der folgenden Symptome berichtet: Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Leukopenie, erhöhte Leberenzymwerte, Atembeschwerden, Gelenkbeschwerden. Diese Symptome entsprechen zum Teil den Symptomen der Grunderkrankung der behandelten Patienten.

[3] Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können das Risiko des Patienten für das Auftreten von Enzephalopathien erhöhen, wie beispielsweise: mit zentralnervöser Erregung, Myoklonus, Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseins- und Bewegungsstörungen, insbesondere bei hohen Dosen, einer Überdosierung oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

[4] Der Leberenzym- oder Bilirubinanstieg überschreitet selten das Zweifache des oberen Normwerts und weist auf verschiedene Formen von Leberschädigungen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung können neben dem Absetzen des Arzneimittels auch Maßnahmen zur beschleunigten Ausscheidung erforderlich sein. Cefotaxim kann durch Hämodialyse ausgeschieden werden, während die Peritonealdialyse unwirksam bei der Elimination von Cefotaxim ist. Es gibt kein Antidot.

Symptome einer Überdosierung
Vergiftungen im engeren Sinne sind beim Menschen unbekannt. Die Symptome entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Bei der Anwendung von Beta-Lactam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, besteht das Risiko für das Auftreten einer Enzephalopathie mit zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien, Verwirrung, Bewusstseinsstörungen, Bewegungsstörungen und Krampfanfällen. Bei Anwendung von hohen Dosen, Überdosierung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkung erhöht.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cefotaxim ist ein parenterales Beta-Lactam-Antibiotikum, Cephalosporin der dritten Generation, ATC-Code: J01DD01

Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus von Cefotaxim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockierung der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs), z. B. der Transpeptidasen. Dies erzeugt eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während derer der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Die Resistenz gegen Cefotaxim kann auf den folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Beta-Laktamasen:

Cefotaxim kann durch bestimmte Beta-Lactamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBL), 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-Beta-Laktamase und *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Beta-Laktamase-Bildung selektiert werden.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefotaxim:

Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs infolge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefotaxim verantwortlich.

- Eine unzureichende Penetration von Cefotaxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Effluxpumpen können Cefotaxim aktiv aus der Zelle transportieren.

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

Grenzwerte

Cefotaxim wird mittels der Standardverdünnungsreihe getestet. Es wurden die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime festgelegt:

EUCAST (European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte 2021 V 11.0

Krankheitserreger	Sensibel	Resistent
Enterobacterales (andere Indikationen als Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Enterobacterales (Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Staphylococcus spp.[1)]	–[1)]	–[1)]
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)[2)]	–[2)]	–[2)]
Streptococcus pneumoniae (Andere Indikationen als Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae (Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae [3)]	≤ 0,125 mg/l [3)]	> 0,125 mg/l [3)]
Moraxella catarrhalis	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Neisseria meningitidis [4)]	≤ 0,125 mg/l [4)]	> 0,125 mg/l [4)]

PK-PD (Nicht speziesspezifische) Grenzwerte	≤ 1 mg/l [5)]	> 2 mg/l [6)]

[1)] Die Empfindlichkeit von *Staphylococcus* spp. gegenüber Cephalosporinen wird von der Cefoxitin-Empfindlichkeit abgeleitet, mit Ausnahme von Cefixim, Ceftazidim, Ceftazidim-Avibactam, Ceftibuten und Ceftolozan-Tazobactam, für die es keine Schwellenwerte (Grenzwerte) gibt und die nicht für Staphylokokkeninfektionen verwendet werden dürfen. Bei oral verabreichten Präparaten ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Exposition am Infektionsort erreicht wird. Wenn Cefotaxim und Ceftriaxon für Methicillin-empfindliche Staphylokokken gemeldet werden, sollten diese als "empfindlich, erhöhte Exposition" bezeichnet werden. Einige Methicillin-resistente *S. aureus* sind empfindlich für Ceftarolin und Cetobiprol.
[2)] Von der Empfindlichkeit von *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C und G) gegenüber Cephalosporinen wird auf die Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin geschlossen.
[3)] Die Grenzwerte gelten auch für Meningitis.
[4)] Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder wurden noch nicht gemeldet. Die Identifizierung und das Ergebnis der antimikrobiellen Empfindlichkeitstests eines solchen Isolats müssen bestätigt und das Isolat an ein Referenzlabor geschickt werden.
[5)] Die Bestimmung von MHK durch Broth Microdilution muss in eisenabgereicherter Mueller-Hinton-Bouillon durchgeführt werden, und es müssen spezifische Ableseanweisungen befolgt werden. Die Testbedingungen und Ableseanweisungen finden Sie unter http://www.eucast.org/guidance_document.
[6)] Beruht auf dem PK-PD-Ziel für Gram-negative Organismen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland
Die Prävalenz erworbener Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Laufe der Zeit variieren. Daher sind Informationen über die Resistenzsituation vor Ort erforderlich - insbesondere für die angemessene Behandlung schwerer Infektionen. Falls die Wirksamkeit von Cefotaxim aufgrund der lokalen Resistenzsituation in Frage gestellt wird, sollte eine Therapieberatung durch Experten eingeholt werden.
Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim anzustreben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Cefotaxim wird parenteral verabreicht. Nach intravenöser Injektion von 1 g Cefotaxim betrugen die Serumkonzentrationen nach 5 Minuten etwa 81-102 mg/l und nach 15 Minuten 46 mg/l.
Acht (8) Minuten nach der intravenösen Injektion von 2 g Cefotaxim wurden Serumkonzentrationen von 167-214 mg/l gemessen.

Nach intramuskulärer Verabreichung werden maximale Serumkonzentrationen (etwa 20 mg/l nach 1 g) innerhalb von 30 Minuten erreicht.

Distribution
Cefotaxim ist gut gewebedurchlässig, überwindet die Plazentaschranke und erreicht hohe Konzentrationen im fötalen Gewebe (bis zu 6 mg/kg). Nur ein geringer Prozentsatz wird in die Muttermilch ausgeschieden(Konzentrationen in der Muttermilch: 0,4 mg/l nach 2 g). Bei entzündeten Meningen penetrierenCefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in den Liquorraum ein und erreichen dort therapeutisch wirksame Konzentrationen (z. B. bei Infektionen, die durch Gram-negative Bakterien und Pneumokokken verursacht sind). Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 21-37 l. Die Serumproteinbindung beträgt etwa 25-40%.

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

Neben Desacetyl-Cefotaxim gibt es noch zwei inaktive Lactone. Aus Desacetyl-Cefotaxim entsteht ein Lacton als kurzlebiges Zwischenprodukt, das im Urin oder Plasma nicht nachweisbar ist, da es schnell in Stereoisomere des ringoffenen (Betalaktamring) Lactons umgewandelt wird. Diese werden ebenfalls über den Urin ausgeschieden.

Elimination
Die Ausscheidung von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim erfolgt überwiegend über die Nieren. Ein geringer Prozentsatz (ca. 2 %) wird über die Galle ausgeschieden. Im 6-StundenSammelurin werden 40-60% einer Dosis in unveränderter Form und ca. 20% als Desacetyl-Cefotaxim wiedergefunden. Nach intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Cefotaxim wurden etwas mehr als 80% im Urin nachgewiesen, wovon 50-60% auf die unveränderte Muttersubstanz und der Rest auf 3 Metaboliten entfielen.

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

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

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

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

Sowohl Cefotaxim als auch Desacetyl-Cefotaxim werden durch Hämodialyse weitgehend aus dem Blut entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Cefotaxim Viatris ist sehr gering. In tierexperimentellen Studien war die LD_{50} nach i.v. Verabreichung von der Spezies abhängig. Bei Mäusen und Ratten lag sie bei 9 bis 11 g/kg Körpergewicht. Bei subkutaner Verabreichung betrugen die LD50-Werte für 7 Tage alte Mäuse und Ratten 6,1 bis 7,4 g/kg Körpergewicht und für weibliche Mäuse 18,7 g/kg Körpergewicht.

Mutagenes Potenzial
In-vivo-Studien am Knochenmark von Ratten und Mäusen zeigten keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Cefotaxim Viatris.

Reproduktionstoxizität
Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach intravenöser Verabreichung von 1 g Cefotaxim Viatris bei der Geburt wurden in den ersten 90 Minuten nach der Verabreichung Serumwerte in der Nabelschnur von 14 µg/ml gemessen, die bis zum Ende der zweiten Stunde nach der Verabreichung auf ca. 2,5 µg/ml sanken. Im Fruchtwasser wurden die höchsten Konzentrationen mit 6,9 µg/ml nach 3-4 Stunden gemessen; dieser Wert liegt über der MHK für die meisten gramnegativen Erreger.

Tierexperimentelle Studien an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf die schädlichen Eigenschaften von Cefotaxim Viatris. Die Fertilität der exponierten Tiere wurde nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Die folgenden Substanzen sind nicht kompatibel mit Cefotaxim Viatris:
- Natriumbicarbonatlösung,
- Infusionslösungen mit einem pH-Wert über 7,
- Aminoglykoside.

Cefotaxim Viatris sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, bevor die Mischbarkeit geprüft wurde (zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6).

Inkompatibilität mit anderen Antibiotika/Chemotherapeutika
Aufgrund einer physikalisch-chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden darf Cefotaxim nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden verabreicht werden. Die beiden Antibiotika sollten aus getrennten Geräten an getrennten Stellen injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
2 Jahre

Rekonstituierte Lösung:
Siehe Abschnitt 6.4

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Rekonstituierte Lösung:
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 4 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / der Rekonstitution / des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die nicht

länger als der oben genannte Zeitraum für die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung sein sollten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefotaxim Viatris 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist erhältlich in einer farblosen und transparenten 15 ml Durchstechflasche (Typ III), die mit einem Typ-I-Chlorbutyl-Gummistopfen (lokal mit FEP beschichtet) verschlossen und mit einer grauen Aluminiumkappe zum Abnehmen versiegelt ist.
10 versiegelte Durchstechflaschen sind in einem Umkarton verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Hinweise zur Zubereitung der Injektionslösung
Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und partikelfrei ist.

Cefotaxim Viatris 0,5 g
Für die i.m. Injektion werden 0,5 g Cefotaxim in 2 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer 1%-igen Lidocain-Lösung aufgelöst.
Für die i.v. Injektion werden 0,5 g Cefotaxim in mindestens 2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

7001475.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.08.2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026