

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Claforan 1,0 g
Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Claforan 2,0 g
Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche Claforan 1,0 g enthält 1,048 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 1 g Cefotaxim.

1 Flasche Claforan 2,0 g enthält 2,096 g Cefotaxim-Natrium, entsprechend 2 g Cefotaxim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Weißes bis gelblich weißes Pulver und farblose Lösung als Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Infektionen der Atemwege,
- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereiches,
- Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege,
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes,
- Infektionen der Knochen und Gelenke,
- Infektionen der Geschlechtsorgane, einschließlich Gonorrhö,
- Infektionen des Bauchraumes (einschließlich Peritonitis),
- Meningitis,
- Lyme-Borreliose (insbesondere Stadien II und III),
- Sepsis,
- Endokarditis.

Perioperative Prophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Claforan zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung und Art der Verabreichung richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Krankheitszustand des Patienten.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Claforan bei schweren und komplizierten Infektionen intravenös gegeben werden sollte.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre erhalten im Allgemeinen 1 bis 2 g Cefotaxim alle 12 Stunden. In schweren Fällen kann die Tagesdosis bis auf 12 g erhöht werden. Tagesdosen bis zu 6 g können auf mindestens zwei Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden verteilt werden. Höhere Tages-

Folgende Tabelle kann als Dosierungsrichtlinie gelten:

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

dosen müssen auf mindestens 3 bis 4 Einzelgaben im Abstand von 8 bzw. 6 Stunden verteilt werden.

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

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

Säuglinge und Kinder bis 12 Jahre erhalten je nach Schwere der Infektion 50 bis 100 mg Cefotaxim (bis 150 mg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in gleich große Einzelgaben, 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.

Bei Frühgeborenen sollten unter Berücksichtigung der noch nicht voll ausgereiften Nieren-Clearance Dosen von 50 mg Cefotaxim pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag nicht überschritten werden.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Gonorrhö

Zur Behandlung der Gonorrhö bei Erwachsenen werden als einmalige Gabe 0,5 g Cefotaxim intramuskulär verabreicht. Bei weniger empfindlichen Keimen kann eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Vor Therapiebeginn ist auf Lues zu untersuchen.

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

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

Kombinationstherapie

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

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

Bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* kann auch eine Kombination mit anderen gegen *Pseudomonas* wirksamen Antibiotika angezeigt sein.

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

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Nach normaler Initialdosis muss die Erhaltungsdosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/Minute auf die Hälfte der normalen Dosis reduziert werden, unter Beibehaltung des Dosierungsintervalls.

Patienten unter Hämodialyse erhalten je nach Schwere der Infektion 1 bis 2 g Cefotaxim täglich. Am Tag der Hämodialyse muss Cefotaxim nach dem Dialysevorgang gegeben werden.

Patienten unter Peritonealdialyse erhalten je nach Schwere der Infektion 1 bis 2 g Cefotaxim täglich. Cefotaxim wird durch Peritonealdialyse nicht eliminiert.

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion

Zur i. v. Injektion werden 1,0 g Cefotaxim in mindestens 4 ml und 2,0 g Cefotaxim in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und anschließend während 3 bis 5 Minuten direkt in die Vene injiziert.

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

Infusion

Zur Kurzinfusion werden 1 bzw. 2 g Cefotaxim in 40 bis 50 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer kompatiblen Infusionslösung gelöst und anschließend in ca. 20 Minuten i. v. infundiert.

Zur Dauertropfinfusion werden 2 g Cefotaxim in 100 ml isotonischer Natriumchlorid- oder Glukoselösung gelöst und anschließend in 50 bis 60 Minuten i. v. infundiert. Zur Lösung kann auch eine andere kompatible Infusionslösung (z. B. Natriumlaktatlösung, Ringer-Lösung) verwendet werden.

Intramuskuläre Injektion

Zur intramuskulären Injektion werden 1,0 g Cefotaxim in 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Anschließend sollte die Injektion tief intraglutäal erfolgen. Schmerzen bei der i. m. Injektion können durch Lösen von 1,0 g Cefotaxim in 4 ml Lidocainlösung 1 % vermieden werden. Eine intravasale Injektion ist dabei zu vermeiden, da Lidocain bei intravasaler Gabe zu Unruhe, Tachykardie, Reizleitungsstörungen sowie Erbrechen und Krämpfen führen kann. Claforan mit Lidocainbeimischung sollte nicht an Kinder unter 30 Monaten verabreicht werden. Die Fachinformation der Lidocain-haltigen Zubereitung ist zu berücksichtigen.

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

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

4.3 Gegenanzeigen

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks ist Claforan kontraindiziert bei vorbekannten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp oder schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefotaxim und andere Cephalosporine sowie bei Anaphylaxie gegen Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika.

Die Anwendung von Claforan mit Lidocainbeimischung zur intramuskulären Injektion ist bei Kindern unter 30 Monaten nicht angezeigt; die Fachinformation der Lidocainhaltigen Zubereitung ist zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAnaphylaktische Reaktionen

Unter Cefotaxim können schwere akute (auch tödliche) Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie bis zum Schock) auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). In diesen Fällen ist Cefotaxim abzusetzen und eine geeignete Behandlung (z. B. Schocktherapie) einzuleiten.

Besondere Vorsicht vor der Anwendung von Claforan ist bei Patienten mit jeglicher Überempfindlichkeit gegen Penicillin und andere Betalaktam-Antibiotika erforderlich, da eine Kreuzallergie bestehen kann (zu Gegenanzeigen bei bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft sonstiger Art (z. B. mit Heuschnupfen oder Asthma bronchiale) sollte Claforan ebenfalls mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da in diesen Fällen das Risiko für schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist.

Schwere bullöse Reaktionen

Schwere bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden unter Claforan berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind anzuhaltend, unverzüglich einen Arzt zu konsultieren, wenn Haut- oder Schleimhautreaktionen auftreten.

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

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder in den ersten Wochen nach Behandlung kann es sich um eine *Clostridium-difficile*-assoziierte Erkrankung handeln, die in ihrer schwersten Form als pseudomembranöse Kolitis tödlich verlaufen kann. Die Diagnose kann durch endoskopische oder histologische Untersuchungen bestätigt werden. Schon bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis sollte die Therapie mit Cefotaxim sofort beendet und eine angemessene Behandlung unverzüglich eingeleitet werden (z. B. Gabe spezieller Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden. Eine *Clostridium-difficile*-assoziierte Erkrankung kann durch Kotstauung begünstigt werden.

Hämatologische Reaktionen

Leukopenie, Neutropenie und seltener Knochenmarksversagen, Panzytopenie oder Agranulozytose können, insbesondere nach längerer Anwendung, auftreten. Deshalb sollen bei einer länger als 7 bis 10 Tage dauernden Therapie Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Bei Veränderungen des Blutbildes sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Cefotaxim in Betracht gezogen 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).

Enzephalopathie

Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können das Risiko des Patienten für das Auftreten von Enzephalopathien erhöhen, die z. B. mit Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseins- und Bewegungsstörungen einhergehen können. Dies gilt insbesondere bei Anwendung hoher Dosen, einer Überdosierung oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Patienten sind anzuhaltend, bei Auftreten solcher Reaktionen unverzüglich einen Arzt zu konsultieren. Im Falle von auftretenden Krampfanfällen sind die üblichen Notfallmaßnahmen angezeigt und die Behandlung mit Claforan ist nach Abwägung von Nutzen und Risiko gegebenenfalls zu beenden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis an die Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Fall einer gleichzeitigen Gabe von Aminoglykosiden, Probenecid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln mit Cefotaxim ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten sowie bei älteren und solchen mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Es gibt Meldungen, dass bei einzelnen Patienten nach schneller Injektion von Claforan über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen aufgetreten sind. Des-

halb ist die empfohlene Injektionsgeschwindigkeit einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Monitoring

Wie jede Anwendung von Antibiotika kann die Gabe von Claforan (speziell bei langer Behandlungsdauer) zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Folgeinfektionen sind entsprechend zu behandeln.

Claforan ist zur Behandlung der Lues nicht geeignet.

Bei Infektionen durch *Salmonella typhi*, *paratyphi A* und *paratyphi B* liegen keine hinreichenden klinischen Erfahrungen vor.

Einfluss auf labor diagnostische 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 Glukoseoxidase basierenden Tests.

Natriumaufnahme

1 Flasche Claforan 1,0 g bzw. 2,0 g enthält ca. 2,1 mmol (48 mg) bzw. 4,2 mmol (96 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenAndere Antibiotika

Cefotaxim sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Mitteln (z. B. Tetracykline, Erythromycin, Chloramphenicol oder Sulfonamide) kombiniert werden, da hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung *in vitro* ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde. Ein synergistischer Effekt kann sich bei der Kombination mit Aminoglykosiden ergeben.

Urikosurika

Probenecid beeinträchtigt den tubulären Transfer von Cefotaxim in der Niere und führt bei therapeutischen Dosen zu einer ungefähr zweifach erhöhten Cefotaxim-Exposition und zu einer um die Hälfte reduzierten renalen Clearance. Auf Grund der großen therapeutischen Breite von Cefotaxim ist es bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht erforderlich, die Dosis zu reduzieren, wohingegen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisanpassung angezeigt sein kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Aminoglykoside und Diuretika

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die sichere Anwendung von Cefotaxim während der Schwangerschaft wurde nicht belegt. Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität. Es gibt aber keine geeigneten kontrollierten Studien bei Schwangeren.

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

Stillzeit

Cefotaxim geht in die Muttermilch über.

Bei einer Anwendung von Claforan während der Stillzeit kann es beim Säugling zu einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora, zu Durchfall und zur Sprosspilzbesiedlung kommen, möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf die Behandlung mit Claforan verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt 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 Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.

Wenn Nebenwirkungen auftreten wie Schwindel oder Enzephalopathie (die mit Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseins- und Bewegungsstörungen einhergehen kann), sollte auf das Führen eines Fahrzeugs oder

das Bedienen von Maschinen verzichtet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind – neben dem Absetzen des Arzneimittels – gegebenenfalls eliminationsbeschleunigende Maßnahmen erforderlich. Cefotaxim kann durch Hämodialyse ausgeschieden werden, wohingegen eine Peritonealdialyse zur Elimination von Cefotaxim unwirksam ist. Ein Antidot existiert nicht.

Symptome einer Überdosierung

Intoxikationen im strengen Sinn sind beim Menschen unbekannt. Die Symptome entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Bei der Anwendung von Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, besteht das Risiko für das Auftreten einer Enzephalopathie mit zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien, 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 unerwünschten Wirkung 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. Ansonsten wird eine symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen empfohlen, soweit erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

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

ATC-Code

J01DD01.

Wirkungsweise

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

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 parasitäre Erkrankungen				Superinfektionen (siehe Abschnitt 4.4), z. B. orale oder vaginale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Granulozytopenie, Leuko- zytopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Knochenmarksversagen, Pancytopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Ab- schnitt 4.4), hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Jarisch-Herxheimer- Reaktion ²	Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Bronchospasmen, anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)	Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalopathie ³ (siehe Abschnitt 4.4)
Herzkrankungen				Tachykardie, Arrhythmie nach schneller Bolusgabe über einen ZVK
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts			Diarrhö, Appetitlosigkeit	Übelkeit, Erbrechen, Bauch- schmerzen, Enterokolitis (auch hämorrhagisch), pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

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
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phosphatase) und/oder des Bilirubins ⁴	Hepatitis ¹ (evtl. mit Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Exantheme, Pruritus, Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akut generalisiertes pustulöses Exanthem (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenksbeschwerden (z. B. Schwellungen)		
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Einschränkung der Nierenfunktion/Anstieg von Kreatinin und Harnstoff (insbesondere bei Komedikation mit Aminoglykosiden)	Akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), interstielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, bei i. m. Gabe: Induration		Fieber, entzündliche Reaktionen an der Verabreichungsstelle einschließlich Phlebitis/Thrombophlebitis	Hitzegefühl und Erbrechen bei rascher i. v. Injektion

- ¹ Erfahrungen nach Markteinführung
- ² Während der Behandlung von Spirochäten-Infektionen (z. B. Borreliose) kann sich eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gelenksbeschwerden entwickeln. Nach mehrwöchiger Behandlung von Borreliose wurde über das Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Symptome berichtet: Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Leukopenie, Leberenzym erhöhungen, Atembeschwerden, Gelenksbeschwerden. Diese Erscheinungen entsprechen zum Teil den Symptomen der Grundkrankheit der behandelten Patienten.
- ³ Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefotaxim, können das Risiko des Patienten für das Auftreten von Enzephalopathien erhöhen, die z. B. mit zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien, Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseins- und Bewegungsstörungen einhergehen können, insbesondere im Fall hoher Dosen, einer Überdosierung oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
- ⁴ Der Leberenzym- bzw. Bilirubinanstieg überschreitet selten das Zweifache des oberen Normwertes und deutet auf verschiedene Formen von Leberschädigungen (gewöhnlich cholestatisch, zumeist asymptomatisch) hin.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefotaxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefotaxim kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalaktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Betalaktamase und *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.
- Reduzierte Affinität von PBP3 gegenüber Cefotaxim:

Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBP3 als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin-(Oxacillin-)resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBP3 mit verminderter Affinität gegenüber Cefotaxim verantwortlich.

- Unzureichende Penetration von Cefotaxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBP3 nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefotaxim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

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

Grenzwerte

Die Testung von Cefotaxim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST-(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-)Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	— ¹⁾	— ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	— ²⁾	— ²⁾

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ^{3)*}	≤ 1 mg/l ³⁾	> 2 mg/l ³⁾

¹⁾ Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin-(Oxacillin-)resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

²⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

³⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 × 1 g und eine Höchstdosis von mindestens 3 × 2 g.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefotaxim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^o
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^o
<i>Neisseria meningitidis</i> ^o
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> [†]
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Morganella morganii</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>

Von Natur aus resistente Spezies**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen***Enterococcus* spp.*Listeria monocytogenes**Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent)**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen***Acinetobacter* spp.*Legionella pneumophila**Pseudomonas aeruginosa**Stenotrophomonas maltophilia***Anaerobe Mikroorganismen***Clostridium difficile***Anderer Mikroorganismen***Chlamydia* spp.*Chlamydophila* spp.*Mycoplasma* spp.*Treponema pallidum*

^o 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-Betalactamase-(ESBL-)bildende Stämme sind immer resistent.

[†] Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 ist gut gewebeängig, passiert die Plazentaschranke und erreicht hohe Konzentrationen in fetalen Geweben (bis 6 mg/kg). Es wird nur zu einem geringen Prozentsatz mit der Muttermilch ausgeschieden (Konzentrationen in der Muttermilch: 0,4 mg/l nach 2 g).

Bei entzündeten Meningen penetrieren Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in den Liquorraum und erreichen dann dort therapeutisch wirksame Konzentrationen (z. B. bei Infektionen, die durch Gram-negative Bakterien und Pneumokokken verursacht sind).

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

Metabolismus

Cefotaxim wird beim Menschen in beträchtlichem Umfang metabolisiert. Etwa

15–25 % einer parenteralen Dosis werden als O-Desacetyl-Cefotaxim ausgeschieden. Der Metabolit besitzt eine gute antibakterielle Aktivität gegen eine Vielzahl von Erregern.

Neben Desacetyl-Cefotaxim finden sich noch 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.

Ausscheidung

Die Ausscheidung von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim erfolgt überwiegend renal. Ein kleiner Prozentsatz (ca. 2 %) wird mit der Galle ausgeschieden. Im 6-Stunden-Sammelurin werden 40–60 % einer Dosis in unveränderter Form und ca. 20 % als Desacetyl-Cefotaxim wiedergefunden. Nach i.v. Gabe von radioaktiv markiertem Cefotaxim wurden etwas mehr als 80 % im Urin wiedergefunden, davon entfielen 50–60 % auf unveränderte Muttersubstanz und der Rest auf 3 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 Claforan ist sehr gering. Je nach Tierart ist die LD₅₀ nach i.v. Gabe im Tierversuch unterschiedlich. Bei Maus und Ratte beträgt sie 9 bis 11 g/kg Körpergewicht. Bei subkutaner Applikation liegen die LD₅₀-Werte für 7 Tage alte Mäuse und Ratten bei 6,1 bis 7,4 g/kg Körpergewicht und bei weiblichen Mäusen bei 18,7 g/kg Körpergewicht.

Mutagenes Potential

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

Reproduktionstoxizität

Cefotaxim passiert die Plazenta. Nach intravenöser Gabe von 1 g Claforan unter der Geburt wurden im Nabelschnurserum in den ersten 90 Minuten *post applicationem* Werte von 14 µg/ml gemessen, die bis zum Ende der zweiten Stunde *post applicationem* auf ca. 2,5 µg/ml abfielen. In der Amnionflüssigkeit wurden 6,9 µg/ml als höchste Konzentrationen nach 3–4 Stunden ge-

messen, dieser Wert überschreitet die MIC für die meisten Gram-negativen Erreger.

Tierexperimentelle Studien an Maus und Ratte gaben keine Hinweise auf frucht-schädigende Eigenschaften von Claforan. Die Fertilität der exponierten Tiere war nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nicht zutreffend.

6.2 Inkompatibilitäten

Mit Claforan sind nicht kompatibel:

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

Claforan sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, solange die Mischbarkeit nicht geprüft ist (zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe unter Abschnitt 4.2).

Inkompatibilität mit anderen Antibiotika/Chemotherapeutika

Auf Grund einer physikalisch-chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden sollte Cefotaxim nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden verabreicht werden. Die beiden Antibiotika sollten aus getrennten Geräten an getrennten Stellen injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nach Herstellung der Lösung beträgt die chemische und physikalische Stabilität 12 Stunden bei 25 °C.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die Lösung sofort verbraucht werden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen bis zum Gebrauch verantwortlich.

Selbst wenn die Rekonstitution unter kontrollierten und validierten Bedingungen erfolgt ist, sollte die Aufbewahrungszeit normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen.

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Claforan 1,0 g

Durchstechflasche (Glas III) mit Butylgummistopfen mit 1,048 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und Ampulle (Glas I) mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen und 5 Ampullen.

Claforan 2,0 g

Durchstechflasche (Glas III) mit Butylgummistopfen mit 2,096 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und Ampulle (Glas I) mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen und 5 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Hinweise zur Zubereitung der Injektions-/Infusionslösungen

Claforan 1,0 g

Zur i. m. Injektion werden 1 g Cefotaxim in 4 ml Wasser für Injektionszwecke oder Lidocainlösung 1 % gelöst.

Zur i. v. Injektion werden 1 g Cefotaxim in mindestens 4 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Zur Kurzinfusion werden 1 g Cefotaxim in 40 bis 50 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer kompatiblen Infusionslösung gelöst.

Claforan 2,0 g

Zur i. v. Injektion werden 2 g Cefotaxim in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Zur Kurzinfusion werden 2 g Cefotaxim in 40 bis 50 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer kompatiblen Infusionslösung gelöst.

Zur Dauertropfinfusion werden 2 g Cefotaxim in 100 ml isotonischer Natriumchlorid- oder Glukoselösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (z. B. Natriumlaktatlösung, Ringer-Lösung) gelöst.

Die Injektions- oder Infusionslösungen sind klare, gelbliche Lösungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Claforan 1,0 g: 6715.01.00

Claforan 2,0 g: 6715.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.10.1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt