

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFECTOPTICEF® Saft 100 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml (= 1 Messlöffel) der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 111,9 mg Cefixim 3 H₂O entsprechend 100 mg Cefixim.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 0,156 mg Benzylalkohol pro Messlöffel entsprechend 0,031 mg/ml, 2,6 mg Benzoat pro Messlöffel entsprechend 0,52 mg/ml, sowie 2,5 g Sucrose (Zucker) pro Messlöffel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis hellgelbes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefixim ist bei Kindern ab 6 Monaten, Jugendlichen und Erwachsenen zur oralen Behandlung folgender akuter und chronischer bakterieller Infektionen unterschiedlicher Schweregrade geeignet, die durch Cefixim-empfindliche Erreger (s. Abschnitt 5.1) verursacht werden:

- Infektion der unteren Atemwege
- Infektionen des HNO-Bereichs (z.B. Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis)
- Unkomplizierte akute und rezidivierende Harnwegsinfektionen (einschließlich unkomplizierter Infektionen der Urethra, verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae*, bei Erwachsenen und bei Kindern mit einem Gewicht von 45 kg und darüber)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre erhalten täglich 400 mg Cefixim (entsprechend 20 ml der gebrauchsfertigen Suspension). Die empfohlene Tagesdosis kann entweder als Einzeldosis 1 x täglich oder in 2 Einzeldosen von je 200 mg (entsprechend 10 ml der gebrauchsfertigen Suspension) im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden.

Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kleinkinder und Kinder unter 12 Jahre erhalten 8 mg Cefixim pro kg Körpergewicht und Tag. Die empfohlene Tagesdosis kann entweder als Einzeldosis 1 x täglich oder in 2 Einzeldosen von je 4 mg pro kg Körpergewicht im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden.

Säuglinge unter 6 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefixim bei Kindern unter 6 Monaten sind bisher nicht nachgewiesen.

Cefixim darf nicht bei Früh- und Neugeborenen (Alter < 1 Monat) angewendet werden (s. Abschnitt 4.3).

Zur korrekten Einnahme der Dosis ist der Packung ein Messlöffel beigelegt. Der Messlöffel enthält Markierungen bei 1,25 ml (= ¼ Messlöffel), 2,5 ml (= ½ Messlöffel) und 5,0 ml (= 1 Messlöffel). Zum Abmessen von 3,75 ml können ½ Messlöffel und ¼ Messlöffel nacheinander appliziert werden.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Körpergewicht	Tagesdosis	Tagesdosis (mg)
6,0–9,0 kg (für Säuglinge ab 6 Monaten)	1 x 3,75 ml (1 x ½ + ¼ Messlöffel)	75 mg
9,1–12,5 kg	1 x 5 ml (1 x 1 Messlöffel) oder 2 x 2,5 ml (2 x ½ Messlöffel)	100 mg
12,6–18,5 kg	1 x 7,5 ml (1 x 1 ½ Messlöffel) oder 2 x 3,75 ml (2 x ½ + ¼ Messlöffel)	150 mg
18,6–25,0 kg	1 x 10 ml (1 x 2 Messlöffel) oder 2 x 5 ml (2 x 1 Messlöffel)	200 mg
25,1–31,0 kg	1 x 12,5 ml (1 x 2 ½ Messlöffel) oder 2 x 6,25 ml (2 x 1 ¼ Messlöffel)	250 mg
31,1–37,5 kg	1 x 15 ml (1 x 3 Messlöffel) oder 2 x 7,5 ml (2 x 1 ½ Messlöffel)	300 mg
über 37,5 kg und Patienten über 12 Jahre	1 x 20 ml (1 x 4 Messlöffel) oder 2 x 10 ml (2 x 2 Messlöffel)	400 mg

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion (s. auch Abschnitt 5.2):

Bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min/1,73 m² wird eine Dosisanpassung auf einmal täglich 200 mg (entsprechend 10 ml der gebrauchsfertigen Suspension (= 2 Messlöffel)) empfohlen.

Bei Kindern unter 12 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min/1,73 m² sollte nur einmal täglich eine Dosis von 4 mg Cefixim/kg Körpergewicht gegeben werden. Dies entspricht einer Dosierung der gebrauchsfertigen Suspension von 0,2 ml pro kg Körpergewicht einmal täglich (Beispiel: Ein 25 kg schweres Kind erhält 1 x täglich 5 ml).

Jugendlichen und Erwachsenen ohne Schluckprobleme wird die Anwendung von Cefixim in Form von Kapseln oder Tabletten empfohlen.

Art der Anwendung

Die gebrauchsfertige Suspension soll unverdünnt vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Zur Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension wird die Flasche mit Granulat kräftig geschüttelt und das Aluminiumsiegel entfernt, dann wird frisches kühles Trinkwasser bis zur Füllmarke hinzugefügt und sofort wiederum kräftig geschüttelt. Nach einer kurzen Standzeit wird nochmals Wasser bis zur Füllmarke eingefüllt und nochmals kräftig geschüttelt. Die weiße bis hellgelbe Suspension ist jetzt gebrauchsfertig. Die Flasche ist vor jeder Entnahme von Suspension gut zu schütteln. Nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension ist INFECTOPTICEF Saft innerhalb von 14 Tagen zu verwenden!

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Infektion. Im Allgemeinen liegt die Dauer einer Behandlung mit Antibiotika bei 7 bis 10 Tagen. Bei Infektionen mit Streptokokken ist eine Mindesttherapie-dauer von 10 Tagen zur Vermeidung von Folgeerkrankungen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) angezeigt.

Bei unkomplizierten Infektionen der unteren Harnwege bei Frauen reicht oft eine Behandlung von 1 bis 3 Tagen aus.

Bei gonorrhöischer Urethritis ist in der Regel eine einmalige Gabe von 400 mg Cefixim ausreichend.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cefixim, andere Cephalosporine, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorbekannte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie gegen Penicillin oder andere Betalaktam-Antibiotika (s. Abschnitt 4.4).
- Früh- und Neugeborene (0–27 Tage)

INFECTOPTICEF® Saft 100 mg/ 5 ml

INFECTOPHARM

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit allergischer Diathese oder Asthma ist bei der Anwendung von β -Laktamantibiotika besondere Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeit gegen Penicilline

Cefixim sollte mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die bereits eine Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel gezeigt haben. Bei Patienten mit Penicillinallergie sollten Cephalosporine mit Vorsicht angewendet werden, da es Hinweise auf eine partielle Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Cephalosporinen gibt. Auf beide Substanzklassen haben Patienten schwerwiegende Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) gezeigt. Wenn nach Verabreichung von Cefixim schwere Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Anwendung von Cefixim sofort beendet und eine geeignete Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Vorliegen schwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist Cefixim mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Enzephalopathie

Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefixim, erhöhen das Enzephalopathie-Risiko (welches Krampfanfälle, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Bewegungsstörungen einschließen kann) für den Patienten, insbesondere bei Überdosierung oder Nierenfunktionsstörung. Wenn entsprechende Anfälle auftreten, sollte Cefixim abgesetzt werden und eine geeignete Behandlung und/oder Maßnahmen ergriffen werden.

Akutes Nierenversagen

Wie bei anderen Cephalosporinen kann Cefixim zu akutem Nierenversagen führen, einschließlich tubulointerstitieller Nephritis als Folge eines zugrundeliegenden pathologischen Zustandes. Wenn ein akutes Nierenversagen auftritt, sollte Cefixim abgesetzt und eine angemessene Therapie und/oder Maßnahmen ergriffen werden. Bei einer Kombinationsbehandlung mit Cefixim und Aminoglykosidantibiotika, Polymyxin B, Colistin oder hochdosierten Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) muss die Nierenfunktion überwacht werden, da dabei das Risiko für eine zusätzliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion besteht. Dies gilt insbesondere für Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.5)

Schwere Hautreaktionen

Bei Patienten, die mit Cefixim behandelt wurden, sind schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet worden. Wenn solche Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Cefixim abgebrochen und eine angemessene Therapie oder Maßnahmen eingeleitet werden.

Pseudomembranöse Kolitis

Bei der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet. Deshalb ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen es während oder nach der Antibiotika-Therapie zu schweren Durchfällen kommt. Im Fall einer pseudomembranösen Kolitis ist Cefixim sofort abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Die Anwendung von Antiperistaltika ist kontraindiziert.

Langzeittherapie

Bei einer Langzeittherapie mit Cefixim in hohen Dosen sind Nierenfunktions- und Leberfunktions- sowie Blutbildkontrollen angezeigt.

Superinfektion

Eine länger dauernde Anwendung von Cefixim kann zu einem vermehrten Wachstum unempfindlicher Krankheitserreger führen.

Patienten mit gastrointestinalen Störungen

Bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Störungen sollte von einer Behandlung mit Cefixim abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist. Hier empfiehlt sich eine parenterale Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum.

Hämolytische Anämie

Eine Arzneimittel induzierte hämolytische Anämie, einschließlich schwerer Fälle mit fatalem Ausgang, wurde für Cephalosporine (als Substanzklasse) beschrieben. Ein Wiederauftreten einer hämolytischen Anämie nach der erneuten Verabreichung von Cephalosporinen wurde bei einem Patienten mit vorausgegangener Cephalosporin (einschließlich Cefixim)-assoziierter hämolytischer Anämie ebenfalls beobachtet.

Staphylokokken-Infektionen

Infektionen, die nachweislich durch Staphylokokken verursacht sind, dürfen nicht mit Cefixim behandelt werden, da Staphylokokken gegen Cefixim resistent sind.

Auswirkungen auf Harnuntersuchungen

Bei der Anwendung von Reduktionsmethoden zur Harnzuckerbestimmung kann es zu falschen positiven Ergebnissen kommen. Dies tritt nicht auf, wenn enzymatische Methoden angewendet werden.

Eine falsch-positive Reaktion auf Ketone im Urin kann bei Tests auftreten, die Nitroprussid verwenden, aber nicht bei Tests, die Nitroferrocyanid verwenden.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Es kann bei der Behandlung mit Cefixim zu einem falsch-positiven direkten Coombs-Test kommen.

Hinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten INFECTOPTICEF nicht einnehmen.

5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 2,5 g Sucrose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. INFECTOPTICEF kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von potentiell nephrotoxischen Substanzen (wie Aminoglykosidantibiotika, Colistin, Polymyxin B und Vio-mycin) oder stark wirksamen Diuretika (z.B. Ethacrynsäure oder Furosemid) führt zu einem erhöhten Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (s. Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Einnahme von Nifedipin, einem Calcium-Kanal-Blocker, kann die Bioverfügbarkeit von Cefixim um bis zu 70% erhöhen (s. Abschnitt 5.2).

In Einzelfällen wurde über eine verlängerte Prothrombinzeit mit und ohne Blutung bei gleichzeitiger Einnahme von Cefixim und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ berichtet. In solchen Fällen ist die Kontrolle der Gerinnungsparameter angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Cefixim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen von Cefixim (s. Abschnitt 5.3). Cefixim ist plazentagängig. Als Vorsichtsmaßnahme darf INFECTOPTICEF deshalb nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, es wird vom behandelnden Arzt nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung als notwendig erachtet.

Stillzeit

In der Muttermilch ließen sich keine Cefixim-Konzentrationen nachweisen. Wegen fehlender Daten muss anhand der klinischen Gesamtsituation im Einzelfall entschieden werden, ob mit dem Stillen fortgefahren werden kann.

Fertilität

Reproduktionsstudien bei Mäusen und Ratten lassen nicht auf schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Cefixim hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufig- keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
		Bakterielle Superinfektion Superinfektion mit Pilzen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
		Eosinophilie	Blutbildveränderungen (Leukopenie, Agranulo- zytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie) ¹ , Blutgerinnungsstörungen, hämolytische Anämie	Granulozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeitsreak- tionen aller Schweregrade (Gesichtsödem, Zungen- schwellung, Kehlkopfschwel- lung mit Einengung der Atem- wege, Herzjagen, Dyspnoe, Blutdruckabfall, bis hin zu einem lebensbedrohlichen Schock, s. Abschnitt 4.4)	Anaphylaktischer Schock, serumkrankheitsähnliche Reaktionen (z. B. Arthralgie, Arthritis, Gelenkschwellung, Myalgie, Urtikaria)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
		Appetitlosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopfschmerzen	Benommenheit	Hyperaktivität ¹ , Krampf- anfälle	Betalaktam-Antibiotika, ein- schließlich Cefixim, erhöhen das Enzephalopathie-Risiko (das Krampfanfälle, Verwirr- theit, Bewusstseinsstörun- gen, Bewegungsstörungen einschließen kann) für den Patienten, insbesondere bei Überdosierung oder Nieren- funktionsstörung.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes²				
Weicher Stuhlgang, Durchfall	Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen	Blähungen	Pseudomembranöse Kolitis (s. Abschnitt 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	Erhöhung der Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatasen) im Serum ¹		Hepatitis, cholestatische Gelbsucht	Blutbilirubin erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautausschläge (Erytheme, Exantheme)	Pruritus, Entzündung der Schleimhäute	Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Erhöhung der Serum-Harnstoffkonzentration ¹	Erhöhung der Serum-Kreatininkonzentration ¹ , interstitielle Nephritis	Akutes renales Versagen, einschließlich interstitieller Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Schleimhautentzündung, Arzneimittelfieber		
Sonstige Nebenwirkungen				
Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.				

¹ Diese Erscheinungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel.

² Eine steigende Tendenz gastrointestinaler

Nebenwirkungen konnte beobachtet werden, wenn die Tagesdosis auf einmal eingenommen wurde.

INFECTOPTICEF® Saft 100 mg/ 5 ml

INFECTOPHARM

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Insbesondere bei Überdosierung und Nierenfunktionsstörungen besteht die Gefahr einer Enzephalopathie bei Anwendung von Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefixim.

Symptome einer Intoxikation

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Behandlung einer Intoxikation

Die Behandlung erfolgt durch symptomatische Maßnahmen. Durch Hämo- oder Peritoneal-Dialyse sind keine relevanten Substanzmengen aus dem Körper eliminierbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Cefixim ist ein Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Oralcephalosporine.

ATC-Code

J01DD08

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Cefixim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden 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 der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefixim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefixim kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamasen, 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

Cefixim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (de-reprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefixim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation.
- Unzureichende Penetration von Cefixim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefixim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefixim besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 10.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacteriales</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l

¹⁾ Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen

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 Cefixim 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 Cefixim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2019):

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Citrobacter koseri[°]

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis^{°%}

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Streptococcus pneumoniae

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli^{%&}

Klebsiella oxytoca[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Morganella morganii

Serratia marcescens

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Streptococcus pneumoniae (Penicillin-intermediär und -resistent)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Legionella pneumophila

Pseudomonas aeruginosa

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

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

[%] Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

[&] Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis beträgt die Resistenzrate < 10%, sonst ≥ 10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cefixim wird dosisabhängig, aber nicht dosisproportional resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cefixim (gemessen an der AUC) beträgt ca. 30–50%. Gleichzeitig

Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorptionsquote nicht signifikant.

Die Spitzenkonzentrationen im Serum werden etwa 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht.

Nach oraler Gabe von 400 mg Cefixim resultieren mittlere maximale Serumspiegel zwischen 2,5 und 4,9 µg/ml. Nach Gabe von 200 mg Cefixim lagen die mittleren maximalen Serumspiegel zwischen 1,5 und 3,3 µg/ml.

Verteilung

Proteinbindung

Die Serumproteinbindung von Cefixim liegt bei ca. 65 %.

Cefixim-Konzentrationen in verschiedenen Körpergeweben und Körperflüssigkeiten

Für folgende Gewebe und Körperflüssigkeiten liegen Cefixim-Konzentrationsbestimmungen vor:

- Hautblasenflüssigkeit: Es wurden etwas höhere Cefixim-Konzentrationen als im Serum gemessen (im Mittel 133 % der entsprechenden Serumkonzentration). Das Konzentrationsmaximum wurde jedoch mit 6,7 Stunden später als im Serum erreicht.
- Urin: Nach einmaliger Gabe von 400 mg Cefixim resultieren Urinkonzentrationen, die die MHK relevanter Keime über einen Zeitraum von 24 Stunden überschreiten.
- Galle: In der Galle werden hohe Konzentrationen erreicht.
- Tonsillen: 5 Stunden nach Gabe von 4 mg/kg Körpergewicht rechts im Mittel 0,74 µg/g, links im Mittel 0,53 µg/g
- Lungengewebe: 7,8 Stunden nach Gabe von 200 mg im Mittel 0,99 µg/g, 8 Stunden nach Gabe von 400 mg 1,76 µg/g
- Mittelohrflüssigkeit: 2 bis 3 Stunden nach Gabe von zweimal täglich 100 mg über mehrere Tage > 1 µg/ml.
- Nasennebenhöhlenschleimhaut: 2 bis 3 Stunden nach Gabe von 200 mg 1,2–1,4 µg/g
- Sputum: Nach 100 mg 0,02–0,05 µg/ml

Biotransformation

In klinischen Studien wurden keine Hinweise auf eine Metabolisierung von Cefixim gefunden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2–4 Stunden und ist sowohl von der verabreichten Dosis als auch von der galenischen Formulierung unabhängig.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion über die Nieren. Ca. 50–55 % der resorbierten Substanzmenge liegen innerhalb von 24 Stunden nach oraler Gabe von 200–400 mg Cefixim unverändert im Urin vor.

Die biliäre Eliminationsrate von Cefixim liegt bei ca. 10 %.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit vergrößert. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min/1,73 m²) ist die Dosis zu reduzieren (s. Abschnitt 4.2).

Spezielle Altersgruppen

Bei Kindern (< 12 Jahre) führt eine Dosis von 4 mg Cefixim/kg Körpergewicht zu Serumspitzenkonzentrationen von ca. 1,8 µg/ml, eine Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht zu Serumspitzenkonzentrationen von ca. 3,6 µg/ml.

Pharmakokinetische Interaktionen (s. auch Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige Verabreichung von Nifedipin führte zu einer signifikanten Erhöhung der Cefixim-Absorption (Erhöhung um 30 %) und -Bioverfügbarkeit (Erhöhung um 70 %), wohingegen die Verteilung und die Elimination von Cefixim nicht durch Nifedipin beeinflusst wurden. Die Ursache für diese Interaktion ist nicht abschließend geklärt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Applikation erbrachten Substanzbedingte Effekte am Gastrointestinalsystem und den Nieren. Cefixim ist wie andere Cephalosporine als potentiell nephrotoxisch einzuschätzen.

Untersuchungen an drei Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergeben. Einflüsse auf die Peri- oder Postnatalentwicklung und die Fertilität bei Ratten wurden nicht beobachtet.

Mehrere *in-vitro*- und *in-vivo*-Mutagenitätstests verliefen negativ. Da keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential aus Mutagenitätstests und toxikologischen Langzeitstudien an Ratten vorliegen und Cefixim im Regelfall nicht über einen längeren Zeitraum angewendet wird, wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität mit Cefixim durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Xanthangummi
Erdbeer-Aroma (mit Benzylalkohol)
Natriumbenzoat (E 211)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: 2 Jahre

Gebrauchsfertige Suspension: 14 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:
Nicht über 25 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren.

Gebrauchsfertige Suspension:
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflaschen (Typ III Glas) mit kindergesichertem Verschluss.

Der beigelegte Messlöffel mit Füllmarken bei 1,25 ml, 2,5 ml und 5,0 ml ist aus Polypropylen.

Packungsgrößen:

1 Flasche mit 13,25 g Granulat zur Herstellung von 25 ml Suspension zum Einnehmen.

1 Flasche mit 26,5 g Granulat zur Herstellung von 50 ml Suspension zum Einnehmen.

1 Flasche mit 31,8 g Granulat zur Herstellung von 60 ml Suspension zum Einnehmen.

1 Flasche mit 53,0 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Suspension zum Einnehmen.

2 x 1 Flasche mit je 13,25 g Granulat zur Herstellung von 2 x 25 ml Suspension zum Einnehmen.

2 x 1 Flasche mit je 26,5 g Granulat zur Herstellung von 2 x 50 ml Suspension zum Einnehmen.

2 x 1 Flasche mit je 31,8 g Granulat zur Herstellung von 2 x 60 ml Suspension zum Einnehmen.

2 x 1 Flasche mit je 53,0 g Granulat zur Herstellung von 2 x 100 ml Suspension zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60410.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.11.2004/05.07.2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig