

Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tricef 200 mg-Filmtabletten
Tricef 400 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tricef 200 mg-Filmtabletten:
1 Filmtablette enthält 223,8 mg Cefixim - Trihydrat entsprechend 200 mg Cefixim.

Tricef 400 mg-Filmtabletten:
1 Filmtablette enthält 447,6 mg Cefixim - Trihydrat entsprechend 400 mg Cefixim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

200 mg: weiße, bikonvexe, längliche Filmtabletten mit abgerundeten Ecken.
Gravur EM72 auf einer Seite

400 mg: weiße, bikonvexe, längliche Filmtabletten mit abgerundeten Ecken.
Gravur EM400 auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tricef ist bei Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung folgender Infektionen geeignet, die durch Cefixim-empfindliche Krankheitserreger (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind:

- Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (AECB)
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute Otitis media
- akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- Akute bakterielle Pharyngitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- Unkomplizierte akute Zystitis
- Unkomplizierte Pyelonephritis
- Unkomplizierte akute Gonorrhö

Hinweis:

Nachgewiesene Infektionen durch Staphylokokken sollten mit Cefixim nicht behandelt werden, da Staphylokokken resistent sind.

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre:

1 x täglich 400 mg in einer Einzeldosis

oder

2 x täglich 200 mg im Abstand von 12 Stunden.

Kinder unter 12 Jahren:

Für Kinder unter 12 Jahren und Patienten mit Schluckbeschwerden bei Tabletten werden flüssige orale Zubereitungen mit dem Wirkstoff Cefixim empfohlen.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Infektion. Im Allgemeinen beträgt die Dauer einer antibiotischen Behandlung 5 - 10 Tage. Bei Streptokokkeninfektionen ist eine Mindesttherapie von 10 Tagen zur Vermeidung von Folgeerkrankungen zu beachten.

- Für unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege bei Frauen reicht eine Behandlungsdauer von 1 - 3 Tagen aus.
- Bei der Gonorrhoe ist in der Regel eine einmalige Gabe von 400 mg Cefixim ausreichend.

Der Behandlungserfolg der Therapie einer Gonokokkeninfektion sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3-4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ wird eine Dosisanpassung im Sinne einer einmaligen Anwendung von 200 mg/die empfohlen. Die Dosierung und Therapie für Patienten, die eine chronische ambulante Peritonealdialyse oder Hämodialyse benötigen, sollten nach den Empfehlungen für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 20 ml/min behandelt werden.

Bei Kindern unter 12 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sollten täglich nur $1 \times 4 \text{ mg Cefixim/kg Körpergewicht}$ verabreicht werden (hierzu steht Tricef 100 mg/5 ml - Trockensaft zur Verfügung), bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen entsprechend täglich $1 \times 200 \text{ mg Cefixim}$.

Art der Anwendung:

Die Filmtabletten sollen mit reichlich Flüssigkeit entweder vor oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.

Frühere Soforttyp-und/oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ein Penicillin oder ein anderes Beta-Laktam-Antibiotikum.

Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen darf Tricef Frühgeborenen und Neugeborenen nicht verabreicht werden.

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Cefixim ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel erforderlich. Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Cephalosporinen ist bei Penicillin-empfindlichen Patienten erforderlich, da es Hinweise für partielle Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen gibt.

Bei Patienten kam es unter beiden Medikamentenklassen zu schweren Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie). Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die eine allergische Reaktion auf Penicilline oder andere Beta-Lactam-Antibiotika entwickelten, da Kreuzreaktionen auftreten können (für Gegenanzeigen aufgrund bekannter Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.3).

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 ml/min/1,73 m²) ist Tricef mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Anfälle bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Einige Cephalosporine sind, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, an der Auslösung von Anfällen beteiligt, wenn die Dosierung nicht reduziert wurde. Wenn Anfälle auftreten, sollte Cefixim abgesetzt werden und eine geeignete Behandlung und/oder Maßnahmen ergriffen werden.

Akutes Nierenversagen

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die begleitend mit Diuretika (z.B. Furosemid) und/oder anderen potentiell nephrotoxischen medizinischen Substanzen (z.B. Aminoglykosid-Antibiotika) behandelt werden, vor allem bei Patienten mit zugrundeliegenden Beschwerden bei denen es zu renaler Ischämie kommen kann (z.B. schwere Infektionen, Septikämie). Bei diesen Patienten kann es, verursacht durch die Kombination mit Cefixim, zu Beeinträchtigung der Nierenfunktion und sogar zu akuten Nierenversagen kommen. Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktionen ist unter diesen Bedingungen erforderlich.

Schwere Hautreaktionen

Schwere kutane unerwünschte Reaktionen wie toxische epidermische Nekrolyse, Steven-Johnson Syndrom und Arzneimittelexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei einigen Patienten bei Einnahme von Cefixim beobachtet. Falls schwere kutane unerwünschte Reaktionen auftreten, soll die Behandlung mit Cefixim abgebrochen und eine angemessene Therapie oder Maßnahmen eingeleitet werden.

Pseudomembranöse Kolitis

Es kann sehr selten während oder nach der Therapie zu einer Antibiotika-assoziierten Dickdarmentzündung mit möglichem Tod (z. B. pseudomembranöser Kolitis) kommen, die durch schwere und anhaltende Durchfälle gekennzeichnet ist und ärztlich behandelt werden muss. In einem solchen Fall ist Cefixim sofort abzusetzen und ein Erregernachweis sowie eine geeignete Therapie durchzuführen. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Bei einer Langzeittherapie mit Cefixim in hoher Dosis sind Nieren- und Leberfunktions- sowie Blutbildkontrollen angezeigt.

Antibiotikaresistenz:

Die Behandlung mit Cefixim kann das Risiko der Entwicklung arzneimittelresistenter Bakterien erhöhen mit oder ohne klinisch erkennbare Superinfektion.

Superinfektion:

Wie bei anderen Antibiotika kann eine längere Einnahme gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Organismen führen. Wenn eine Superinfektion auftritt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei der Kombination von Cefixim mit einem Aminoglykosidantibiotikum, Polymyxin B, Colistin, Viomycin bzw. hochdosierten Mitteln vom Typ der Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) sollte die Nierenfunktion besonders sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Dies gilt besonders für Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei Patienten mit schweren Magen- und Darmstörungen mit Erbrechen und Durchfällen sollte von der Behandlung mit Cefixim abgesehen werden, da eine ausreichende Absorption nicht gewährleistet ist. (Hier empfiehlt sich eine parenterale Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum).

Hämolytische Anämie

Arzneimittel induzierte hämolytische Anämie, einschließlich schwerer Fälle mit fatalem Ausgang, wurden für Cephalosporine (als Klasse) beschrieben. Das Wiederauftreten von hämolytischer Anämie nach der Readministrierung von Cephalosporinen bei Patienten mit vorausgegangener Cephalosporin (einschließlich Cefixim)-assoziierter hämolytischer Anämie wurden ebenfalls beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Cefixim und

- potentiell nephrotoxischen Substanzen (wie Aminoglykosid-Antibiotika, Colistin, Polymyxin, Viomycin) oder stark wirksamen Diuretika (wie Etacrynsäure oder Furosemid) ist mit erhöhtem Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen);
- dem Kalziumkanalblocker Nifedipin wird die Bioverfügbarkeit von Cefixim-Filmtabletten um ca. 70 % erhöht;
- Antikoagulantien vom Cumarin-Typ wurde in Einzelfällen längere Prothrombinzeiten mit und ohne Blutung beobachtet gegebenenfalls ist eine Kontrolle der Gerinnungsparameter angezeigt.

Antacida vom Typ Aluminium-, Magnesiumhydroxid verringerten im Tierversuch (Hund) die orale Bioverfügbarkeit von Cefixim. Dies konnte verhindert werden, wenn Cefixim 2 Stunden vor oder nach Gabe dieser Antacida appliziert wurde. Im Humanversuch konnte jedoch keine Interaktion zwischen diesen Antacida und Cefixim festgestellt werden.

Sonstige Wechselwirkungen:

Bei Harnzuckerbestimmungen mit Reduktionsmethoden kann es zu falsch positiven Reaktionen kommen, nicht jedoch bei Einsatz von enzymatischen Methoden.

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

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

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 (siehe Abschnitt 5.3). Cefixim ist plazentagängig. Als Vorsichtsmaßnahme darf Tricef deshalb nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, es wird vom behandelnden Arzt nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung als notwendig erachtet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cefixim in die Muttermilch übertritt. In Tierstudien wurde der Übertritt von Cefixim in die Muttermilch beobachtet. Die Entscheidung, ob das Stillen weitergeführt/abgebrochen werden soll, oder ob die Behandlung mit Cefixim weitergeführt/abgebrochen werden soll, ist unter Beachtung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Cefixim für die Frau zu treffen. Doch bis weitere klinische Erfahrungen verfügbar sind, darf Tricef stillenden Müttern nicht verschrieben werden.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat der Wirkstoff im Allgemeinen keine Auswirkungen auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) kann jedoch gegebenenfalls das Konzentrations- und Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: >1/10
Häufig: >1/100 und <1/10
Gelegentlich: >1/1000 und <1/100
Selten: >1/10 000 und <1/1000
Sehr selten: <1/10 000 einschließlich Einzelfälle
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organklassensystem		Häufigkeit nach MedDRA-Konvention			
	Häufig: (>1/100 und <1/10)	Gelegentlich: (>1/1000 und <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Die langfristige und wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen; Pathogen-Resistenz		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie	Weitere Blutbildveränderungen, wie z.B. Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie oder Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen normalisieren sich nach Beendigung der Therapie von selbst. Blutgerinnungsstörungen, hämolytische Anämie.	Granulozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*			Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlicher Ausprägung wie	Anaphylaktischer Schock. Serumkrankheitsähnliche Reaktionen.	

			Flush, Palpitationen, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, angioneurotisches Ödem.	(z.B. Arthralgie, Arthritis, Gelenksschwellung, Myalgie, Urtikaria)	
Erkrankungen des Nervensystems**		Kopfschmerzen.	Schwindelgefühl.	Vorübergehende Hyperaktivität	Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefixim, erhöhen das Enzephalopathie-Risiko (das Krampfanfälle, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Bewegungsstörungen einschließen kann) für den Patienten, insbesondere bei Überdosierung oder Nierenfunktionsstörung.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Weiche Stühle, Durchfall.	Störungen in Form von Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit und Erbrechen.	Appetitlosigkeit, Blähungen.	Antibiotika-assoziierte Dickdarmentzündung (z.B. pseudomembranöse Kolitis; siehe Abschnitt 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen		Reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) im Serum.		Hepatitis und Gelbsucht	Blutbilirubin erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschläge (Erytheme, Exantheme)	Juckreiz, Schleimhautentzündungen	Erythema (exsudativum) multiforme, Steven-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.	Dress-Syndrom (Arzneimittel-induzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) (siehe Abschnitt 4.4.)
Erkrankungen der Niere und Harnwege***			Vorübergehender Anstieg der Harnstoffkonzentration.	Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum. Interstitielle Nephritis.	akutes renales Versagen, einschließlich einer tubulointerstitiellen Nephritis als ein zugrundeliegender pathologischer Zustand
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Arzneimittelfieber		

* Insgesamt sind Überempfindlichkeitsreaktionen nach oraler Anwendung von Cephalosporinen wesentlich seltener als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe.

**Wie bei anderen Cephalosporinen kann eine erhöhte Neigung zu Krampfanfällen nicht ausgeschlossen werden.

***Bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika (z.B. Furosemid) oder potentiell nephrotoxische Substanzen (z.B. Aminoglykosid-Antibiotika) erhalten, kann eine Cefixim Behandlung zur

Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen führen, insbesondere wenn zusätzlich Begleiterkrankungen vorliegen, die mit einer Minderperfusion der Niere einhergehen (z.B. schwere Infektionskrankheiten, Sepsis). Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion ist unter diesen Bedingungen erforderlich. (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

Durch Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse können keine relevanten Substanzmengen aus dem Körper eliminiert werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Generelle unterstützende Maßnahmen werden empfohlen.

Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Sofortmaßnahmen, möglichst mit dem ersten Anzeichen des Schocks, einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der 3. Generation
ATC-Code: J01D D08

Cefixim ist ein orales Cephalosporin-Antibiotikum, das hinsichtlich Struktur, Keimspektrum und Betalaktamastabilität den parenteral anwendbaren Cephalosporinen der 3. Generation vom Cefotaxim-Typ ähnelt. Cefixim zeigt eine bakterizide Wirkung gegen Gram-positive und Gram-negative Erreger und hat eine hohe Stabilität gegen viele klinisch relevante Betalaktamasen.

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 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 Cefixim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) 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

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

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriales</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l

¹⁾ Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter koseri</i> °
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ° %
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter freundii</i> §
<i>Enterobacter cloacae</i> §

<i>Escherichia coli</i> %&
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Morganella morganii</i> §
<i>Serratia marcescens</i> §
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediär und –resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- % Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.
- & Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate <10%, sonst ≥10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cefixim wird dosisabhängig, aber nicht dosisproportional resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 40 - 50%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst nicht signifikant die Resorptionsquote.

Die Spitzenkonzentrationen im Serum werden zwischen 3 und 4 h nach Einnahme erreicht. Sie lagen in klinischen Untersuchungen für die 200 mg-Tablette zwischen 2,33 und 2,95 µg/ml, für die 400 mg-Tablette zwischen 3,18 und 4,64 µg/ml.

Die zweimal tägliche Gabe von 200 mg führt zu vergleichbaren Serumspiegeln wie eine Einmalgabe von 400 mg. Die wiederholte tägliche Gabe von Tricef führt zu keiner Kumulation.

Verteilung

Die Serumeiweißbindung von Cefixim liegt bei 65 %.
Nach einmaliger intravenöser Applikation von 200 mg Cefixim wurde ein relatives Verteilungsvolumen von 6,7 l ermittelt. Im Steady-State betrug es 16,8 l.

Cefixim verteilt sich gut in das Gewebe. Insbesondere in Gallenflüssigkeit und Urin werden Konzentrationen erreicht, die deutlich über der MHK der relevanten Keime liegen. Auch in anderen Organen wie Tonsillen, Lunge, Bronchien, Innenohr und Nebenhöhlen werden wirksame Konzentrationen erreicht.

Biotransformation

In klinischen Studien wurden keine zirkulierenden Metaboliten gefunden, die Hinweise auf die Metabolisierung von Cefixim geben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Cefixim, unabhängig von der verabreichten Dosis und der galenischen Formulierung, beträgt 2 - 4 Stunden. Die Substanz wird sowohl renal als auch biliär eliminiert. Eine vollständige Bilanzierung ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich. Ca. 50-55 % der resorbierten Substanzmenge liegen innerhalb von 24 Stunden nach oraler Gabe von 200 bis 400 mg Cefixim unverändert im Urin vor.

Spezielle Altersgruppen

Die Halbwertszeit bei Kindern und Jugendlichen beträgt 3,3 - 3,7 Stunden, bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 68,9 Jahre) 3,9 - 4,2 Stunden.

Die pharmakokinetischen Werte bei Kindern und älteren Patienten unterscheiden sich nur geringfügig von denen bei Erwachsenen. Eine Dosisanpassung ist daher nicht notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Cefixim ist gering.

Die Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Einnahme 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-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

Kern:

Mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Maisstärke
Calciumhydrogenphosphat - Dihydrat
Magnesiumstearat

Überzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
dünnflüssiges Paraffin
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tricef 200 mg - Filmtabletten: 3 Jahre
Tricef 400 mg - Filmtabletten: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tricef 200 mg - Filmtabletten: Blisterpackungen (PVC/PVDC-Aluminiumblister) zu 6, 10, 14 und 20 Filmtabletten

Tricef 400 mg - Filmtabletten: Blisterpackungen (PVC/PVDC-Aluminiumblister) zu 3, 5, 7 und 10 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck GesmbH, Zimbagasse 5, 1147 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER/N

Tricef 200 mg-Filmtabletten 1-19112
Tricef 400 mg-Filmtabletten 1-22077

9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Tricef 200 mg-Filmtabletten 5.Oktober 1990 / 22. August 2008
Tricef 400 mg-Filmtabletten 22.August 1997 / 22. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten