

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Biocef 50 mg/5 ml - Granulat für orale Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml (= 1 Messlöffel) der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 65,2 mg Cefpodoxim-Proxetil entsprechend 50 mg Cefpodoxim.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 25 mg/5 ml Aspartam und 1,8 mg/5 ml Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (orange-gelb)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Biocef eignet sich zur Behandlung von Infektionen mit Cefpodoxim-empfindlichen Erregern, die einer oralen Therapie zugänglich sind, wie:

- Infektionen der oberen Atemwege (akute Otitis media und Sinusitis (fachgerecht diagnostiziert), Pharyngitis, Tonsillitis)
In den oben genannten Anwendungsgebieten sollte Cefpodoxim rezidivierenden oder chronischen Infektionen oder Infektionen vorbehalten sein, bei denen der Erreger bekanntermaßen oder vermutet gegen Antibiotika resistent ist, die gewöhnlich eingesetzt werden, oder falls die gewöhnlich eingesetzten Antibiotika aus irgendwelchen Gründen nicht angewendet werden können.
- Infektionen der tiefen Atemwege (akute bakterielle Bronchitis, akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis, bakterielle Pneumonien)
Cefpodoxim ist nicht das bevorzugte Antibiotikum zur Behandlung einer Staphylokokkenpneumonie und sollte nicht zur Behandlung atypischer Pneumonie, die durch Erreger wie z.B. Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien verursacht ist, eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 5.1).
- unkomplizierte Infektionen der Harnwege (unkomplizierte Pyelonephritis, Cystitis, gonorrhoeische Urethritis)
- Infektionen der Haut- und Weichteile verursacht durch *Staphylococcus aureus* (einschließlich Penicillase produzierende Stämme) oder *Streptococcus pyogenes*.

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

Biocef wird angewendet bei Kleinkindern und Kindern von 4 Wochen bis 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Kleinkinder(4 Wochen bis 12 Jahre)

Für Kinder und Kleinkinder, bezogen auf das Körpergewicht, beträgt die tägliche Dosierung von Biocef 8-12 mg/kg, aufgeteilt auf Gaben ca. alle 8-12 Stunden.

Im Allgemeinen wird empfohlen:

von 12,5 – 18,5 kg	2 x 1 ½ Messlöffel
von 9,5 – 12 kg	2 x 1 Messlöffel
von 6,5 – 9 kg	3 x ½ Messlöffel (oder: morgens ½ Messlöffel und abends 1 Messlöffel)*
von 4,5 - 6 kg	2 x ½ Messlöffel

* zur Gewährleistung der optimalen therapeutischen Dosis besteht die Möglichkeit, die Tagesdosis wahlweise auf 2 oder 3 Gaben pro Tag aufzuteilen.

Cefpodoxim sollte nicht an Säuglinge, die jünger als 4 Wochen sind, verabreicht werden, da bei dieser Altersgruppe keine Erfahrungen vorliegen.

Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance:	Dosisanpassung, bezogen auf die halbe Gesamt-Tagesdosis (½ TD) bei normaler Nierenfunktion:
> 40 ml/min:	keine
10-40 ml/min:	½ TD alle 24 Stunden
< 10 ml/min:	½ TD alle 48 Stunden
Hämodialyse-Patienten:	½ TD nach jeder Dialyse

Für Säuglinge unter 4 Wochen und Säuglinge von 4 Wochen bis 3 Monaten mit Niereninsuffizienz kann die Behandlung mit Biocef nicht empfohlen werden, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Das Präparat soll mit reichlich Flüssigkeit zu einer Mahlzeit eingenommen werden, da der Wirkstoff dann am besten vom Körper aufgenommen wird.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf und beträgt üblicherweise 5 - 10 Tage. Die Behandlung sollte 2 - 3 Tage über das Abklingen der akuten Krankheitssymptome hinaus fortgesetzt werden.

Bei akuter Bronchitis, Sinusitis, Otitis media sowie bei Pharyngitis und Tonsillitis kann eine Behandlungsdauer von 5 Tagen ausreichen.

Bei Kindern und Kleinkindern ist bei schweren Infektionen sowohl eine höhere Dosierung (z.B. 16 mg/kg Körpergewicht) als auch eine längere Behandlungsdauer (z.B. über 2 Wochen) möglich.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie gegen Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Vorgeschichte.

Da Biocef Aspartam enthält, darf es bei Kindern mit Phenylketonurie nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Penicillin-Überempfindlichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber anderen Beta-Laktamantibiotika ist eine mögliche Kreuzallergie (Häufigkeit 5 - 10 %) zu beachten.

Vor Einleitung der Therapie sollte geprüft werden, ob bei dem Patienten bereits früher schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cefpodoxim, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika aufgetreten sind. Bei Anwendung von Cefpodoxim bei Patienten mit leichteren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese ist Vorsicht geboten.

Mit besonderer Vorsicht sollte Cefpodoxim bei Personen angewandt werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien (z. B. Heuschnupfen) oder an Asthma (Asthma bronchiale) litten, da in diesen Fällen das Risiko für schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist.

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis hin zum anaphylaktischen Schock können bei der Anwendung von Cefpodoxim auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei schweren, akuten Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Cefpodoxim sofort abgebrochen werden und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen unverzüglich eingeleitet werden.

Bei einer Kreatinin-Clearance über 40 mg/ml ist eine Änderung der Dosierung nicht notwendig. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min) und bei Hämodialyse-Patienten muss das Dosierungsintervall geändert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen sollte Cefpodoxim niedriger dosiert und/oder in größeren Dosierungsintervallen gegeben werden, sofern nicht auf ein anderes Antibiotikum ausgewichen werden kann.

Wie bei allen Antibiotika, sollten (vor allem bei längerer Anwendung) regelmäßig das Blutbild sowie Leber- und Nierenfunktionsparameter kontrolliert werden.

Das Auftreten von allergischen Symptomen (Urtikaria, Exantheme, Juckreiz, Blutdruckabfall und Pulsanstieg, Atembeschwerden, Kollaps etc.) sowie von anhaltenden Durchfällen und/oder Erbrechen zwingt zum sofortigen Abbruch der Therapie und Einleitung geeigneter Gegenmaßnahmen.

Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom: Wenn derartige Symptome auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist die Einnahme von Cefpodoxim nicht angebracht, da eine ausreichende Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt nicht gewährleistet ist.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach Beendigung der Behandlung ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis (meist ausgelöst durch Clostridium

difficile) zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Daher ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Die Anwendung von Cefpodoxim kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall kann die Wirksamkeit dieses und/oder anderer eingenommener Arzneimittel (wie z.B. oraler Kontrazeptiva) beeinträchtigt werden.

Eine langdauernde Anwendung von Cefpodoxim könnte - wie bei allen anderen Antibiotika - zu einer Superinfektionen und Kolonisation mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen (z.B. Candida, Mundsoor, Vaginitis) führen und können Symptome von Vitamin-K-Defizit (Hämorrhagien) oder Vitamin-B-Defizit (Stomatitis, Glossitis, Neuritis, Anorexie etc.) auftreten. Akute Vergiftungen mit Biocef sind bisher nicht bekannt geworden.

Einfluss auf klinisch-chemische Parameter

Unter der Behandlung mit Cephalosporinen können der Coombs-Test und nichtenzymatische Methoden zur Bestimmung von Glukose im Harn falsch-positive Ergebnisse zeigen.

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Vorsicht Diabetiker!

Bei Diabetikern ist der Zuckergehalt der Suspension von ca. 1,8 g (= ca. 0,15 BE) je Messlöffel zu berücksichtigen.

Für Säuglinge unter 4 Wochen und Säuglinge von 4 Wochen bis 3 Monaten mit Niereninsuffizienz kann die Behandlung mit Biocef nicht empfohlen werden, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei hochdosierter Behandlung mit parenteral verabreichten Cephalosporinen und gleichzeitiger Gabe von stark wirkenden Saluretika (z.B. Furosemid) oder potentiell **nephrotoxischen Präparaten** (z.B. Aminoglykosid-Antibiotika) kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht ausgeschlossen werden.

Antazida und H₂-Rezeptorenblocker

Bei gleichzeitiger Gabe von Präparaten, die den pH-Wert im Magen erhöhen, wird beim nüchternen Probanden die Bioverfügbarkeit um ca. 30% vermindert.

Die bisher hierzu durchgeführten Studien zeigen folgende Ergebnisse:

Antazida:

Aluminiumhydroxid	- 27%
Natriumbicarbonat	- 32%

H₂-Rezeptorblocker:

Ranitidin	- 29%
-----------	-------

Folglich sollten diese Präparate 2 - 3 Stunden nach Biocef eingenommen werden.

Bakteriostatisch wirkende Antibiotika

Cefpodoxim sollte möglichst nicht mit bakteriostatisch wirkenden Antibiotika (wie z.B. Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfonamide oder Tetracycline) kombiniert werden, da die Wirkung von Cefpodoxim vermindert werden kann.

Bei gleichzeitiger Gabe von Clofibrat, Acetylcholin oder Enalapril kann die Metabolisierung von Cefpodoxim-Proxetil zur aktiven Substanz vermindert werden. Die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Biocef ist daher nicht empfehlenswert.

Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Cefpodoxim mit Warfarin kann dessen gerinnungshemmende Wirkungen verstärken. Es gab viele Berichte über die Zunahme der Aktivität oraler Antikoagulanzen bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika einschließlich Cephalosporine erhielten. Das Risiko kann je nach zugrunde liegender Infektion, Alter und Allgemeinzustand des Patienten variieren, so dass der Beitrag der Cephalosporine zum Anstieg der INR (International Normalised Ratio) schwer zu beurteilen ist. Es wird empfohlen, die INR während und kurz nach der gleichzeitigen Gabe von Cefpodoxim und einem oralen Antikoagulans engmaschig zu kontrollieren.

Interferenz mit Labortests

Verschiedene Bestimmungsmethoden für den Nachweis von Glukose im Harn können falsch-positive Resultate ergeben.

Der direkte Coombstest könnte ebenfalls fälschlicherweise positive Resultate ergeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Kinderform, entfallen die Einschränkungen. Sollte das Präparat an Frauen in gebärfähigem Alter verabreicht werden ist folgendes zu beachten:

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Cefpodoxim-Proxetil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen von Cefpodoxim-Proxetil. Aufgrund der fehlenden klinischen Erfahrung sollte Cefpodoxim insbesondere in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Cefpodoxim geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es deshalb zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprosspilzbesiedlung kommen, sodass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen. Biocef sollte daher in der Stillzeit nur nach einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen zeigt Cefpodoxim keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Jedoch kann das Auftreten von Nebenwirkungen, wie Blutdruckabfall oder Schwindelzustände, die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen und sollte dies beim Lenken eines Fahrzeuges und Bedienen von Maschinen in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.8). Dies trifft besonders in Zusammenhang mit Alkohol zu.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und Ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA Systemorgankla	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Superinfektion mit unempfindlichen Mikroorganismen, z.B. Hefepilze, Candida (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytose, diese Veränderung ist nach Beendigung der Therapie meist reversibel.
	Selten	Agranulozytose, hämolytische Anämie, Eosinophilie, Lymphozytose, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeiten aller Schweregrade - z.B. Angioödem, Bronchospasmus bis zum lebensbedrohlichen Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Störungen in Form von Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen oder Durchfall
	Selten	Pseudomembranöse Enterocolitis (siehe Abschnitt 4.4), akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin als Zeichen einer (z.B.) cholestatischen Leberzellschädigung
	Selten	Akute Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautveränderungen mit und ohne Juckreiz (Erythem, Exanthem, Urtikaria, Purpura), Pruritus
	Selten	Erythema multiforme, Stevens- Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Anstieg harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin und Harnstoff) im Serum, akute Niereninsuffizienz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Schwächezustände wie Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein (Malaise)
Untersuchungen	Nicht bekannt	Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)

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

Erkenntnisse über signifikante Überdosierungen beim Menschen liegen nicht vor. In wenigen Fällen sind Überdosierungen bis zur Tageshöchstdosis von 1000 mg Cefpodoxim berichtet worden. Die beobachteten Nebenwirkungen waren die gleichen, die auch bei der empfohlenen Dosierung bekannt sind. Cefpodoxim ist dialysabel.

Bei Überdosierung wird eine symptomatische Behandlung nach den allgemeinen Regeln empfohlen.

Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann bei Überdosierung eine Enzephalopathie auftreten. Die Enzephalopathie ist in der Regel reversibel, sobald die Plasmaspiegel von Cefpodoxim gesunken sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika für die systemische Anwendung, Andere Betalaktam-Antibiotika, Cephalosporine der 3. Generation ATC-Code: J01DD13

Cefpodoximproxetil, ein Resorptionsester von Cefpodoxim, ist ein Betalaktam-Antibiotika aus der Gruppe der Oralcephalosporine.

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Cefpodoxim 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 Cefpodoxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefpodoxim 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 Cefpodoxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefpodoxim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefpodoxim verantwortlich.
 - Unzureichende Penetration von Cefpodoxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
 - Durch Effluxpumpen kann Cefpodoxim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

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

Grenzwerte

Die Testung von Cefpodoxim 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⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G) ³⁾	- ³⁾	- ³⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen.

²⁾ Für *Staphylococcus spp.* wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

³⁾ Für *Streptococcus spp.* (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

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 Cefpodoximproxetil 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 Cefpodoxim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Jänner 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-☐positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin- ☐ sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram⁺ negative Mikroorganismen
<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
Aerobe Gram⁺ positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> \$ ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> \$ +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> \$ +
<i>Staphylococcus hominis</i> \$ +
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ° \$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin ⁺ intermediär)
Aerobe Gram⁺ negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i> \$
<i>Enterobacter cloacae</i> \$
<i>Escherichia coli</i> % &
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Serratia marcescens</i> ° \$
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram⁺ positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin ⁺ resistent)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin ⁺ resistent)
Aerobe Gram⁺ negative Mikroorganismen
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabelle 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.

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

% Extended Spectrum Beta⁺ Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

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

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cefpodoxim-Proxetil erreicht, nach einer leichten Mahlzeit gegeben, etwas höhere Blutspiegel als nach nüchterner Einnahme. Bei oraler Gabe von Cefpodoxim-Proxetil als Tablette, entsprechend 100 mg Cefpodoxim, an nüchterne Probanden, werden 51,1 % resorbiert.

In der Dünndarmschleimhaut erfolgt durch unspezifische Esterasen die Umwandlung von Cefpodoxim-Proxetil zum aktiv wirksamen Metaboliten (i.e. Cefpodoxim).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 32,3 l, maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2,3 bis 3 Stunden erreicht. Nach Verabreichung von 100 mg und 200 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 14,5 Tagen bleiben die pharmakokinetischen Parameter von Cefpodoxim im Plasma unverändert.

Serumproteinbindung von Cefpodoxim: 40% hauptsächlich an Albumin. Es handelt sich um eine nicht sättigungsfähige Bindung.

Elimination

80 % des aktiven Metaboliten wird über die Nieren in den Urin ausgeschieden, wobei die Eliminationshalbwertszeit ca. 2,4 Stunden beträgt. Auch nach wiederholter Gabe tritt keine Kumulation auf.

Bei Patienten mit renalen Ausscheidungsstörungen werden - je nach Grad der Störung - höhere maximale Plasmakonzentrationen erreicht.

Bei Patienten mit Leberzirrhose mit oder ohne Aszites liegt C_{max} nach Einmalgabe von 200 mg Cefpodoxim im Mittel bei 1,67 mg/l. Die Plasmaspiegel entsprechen 12 Stunden nach Einnahme denen bei Gesunden.

Bei Hämodialyse-Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min ist C_{max} im Mittel 1,5mal höher als beim Gesunden, t_{max} liegt bei etwa 6 Stunden. Cefpodoxim ist dialysabel und muss daher außerhalb der Dialysezeiten verabreicht werden.

Bei älteren Patienten (ab 70 Jahren) wird nach wiederholter Gabe von 200 mg in 12stündigem Abstand während 6 bis 10 Tagen das Steady-state erreicht. Im Steady-state beträgt C_{max} im Mittel 3,05 mg/l und t_{max} 2,7 Stunden.

Kinder

Studien bei Kindern haben gezeigt, dass die maximale Plasmakonzentration ca. 2-4 Stunden nach der Verabreichung erreicht wird. Bei 4-12 jährigen führte eine Einzeldosis von 5 mg/kg zu einer maximalen Konzentration ähnlich derjenigen bei Erwachsenen nach Verabreichung von 200 mg.

Bei Patienten unter 2 Jahren, die wiederholte Gaben von 5 mg/kg alle 12 Stunden erhalten, liegen die mittleren Plasmakonzentrationen 2 Stunden nach Verabreichung zwischen 2,7 mg/l (1-6 Monate) und 2,0 mg/l (7 Monate – 2 Jahre).

Bei Patienten zwischen 1 Monat und 12 Jahren, die wiederholte Gaben von 5 mg/kg alle 12 Stunden erhalten, liegen die Plasmakonzentrationen im Steady-State zwischen 0,2-0,3 mg/l (1 Monat – 2 Jahre) und 0,1 mg/l (2-12 Jahre).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (orale Gabe)

Die LD_{50} lag bei Mäusen und Ratten oberhalb von 8 g/kg bzw. 4 g/kg Körpergewicht (KG). Bei Fisher-Ratten kam es nach 1 g/kg KG und höheren Dosen vorübergehend zu einer Beeinflussung der Faeceskonsistenz und des Gewichtsverlaufs. Eine Einzelgabe von 800 mg/kg KG erwies sich bei Hunden als nicht toxisch.

Chronische Toxizität (orale Gabe)

Die Studien zur chronischen Toxizität wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten bei der Ratte und 6 Monaten beim Hund durchgeführt.

Die maximalen Tagesdosen lagen mit 1000 mg/kg KG bei Wistar-Ratten und 400 mg/kg KG beim Hund weit über der therapeutischen Dosis (3 bis 6 mg/kg KG). Die orale Verabreichung von 250, 500 und 1000 mg/kg KG während 12 Monaten bei Wistar-Ratten zeigte keine Mortalität. Lediglich bei einer Dosis von mehr als 1000 mg/kg KG wurden gastrointestinale Beeinträchtigungen beobachtet, nämlich Erweichung der Faezes und Erweiterung des Caecums.

Intestinale Nebenwirkungen, die bei der Fisher-Ratte stärker ausgeprägt waren, sind Folge der antibakteriellen Wirkung von Cefpodoxim und der dadurch bedingten Veränderung der Darmflora. Die tägliche orale Gabe von 0,25, 100 und 400 mg/kg KG über 6 Monate zeigte beim Hund keine Mortalität. Lediglich wurde in den Faezes die unveränderte Substanz nachgewiesen.

Reproduktionstoxikologie

Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Anzeichen für ein teratogenes Potential ergeben. Cefpodoxim zeigte keine unerwünschten Wirkungen in Fertilitäts- und Peri-/Postnatalstudien bei Ratten. Bei der Ratte wurden für den Wirkstoff oder seine Metaboliten ein Plazentaübergang und ein Übertritt in die Milch nachgewiesen. Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine vor.

Mutagenität

Ausführliche Mutagenitätsuntersuchungen in mehreren Systemen verliefen negativ.

Kanzerogenität

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat (E 211), Aspartam (E 951), Saccharose, Siliciumdioxid hochdispers, Eisenoxid gelb (E-172), Talk, Sorbitan Trioleat, Zitronensäure wasserfrei, Natriumchlorid, Guargalactomannan, Natrium Glutamat Monohydrat, Zitrone Pulveraroma (15.02.0598), Orange Pulveraroma (55.301, AP05.51).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Granulat: 2 Jahre

Die fertige Suspension ist im Kühlschrank (2°C – 8°C) 14 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen, Glasart III, mit Cap-to-Cap Verschluss aus Kunststoff; Messlöffel beiliegend (Markierung bei 1,25 ml, 2,5 ml und 5 ml).

24 g Granulat für 60 ml orale Suspension

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung der Suspension hat durch den Arzt oder Apotheker zu erfolgen.
Die Flasche mit Trinkwasser bis knapp unter die Ringmarke füllen und sofort kräftig schütteln.
Danach Wasser exakt bis zur Ringmarke nachfüllen und nochmals schütteln.

24 g Granulat + 43 ml Wasser = 60 ml orale Suspension;
Jeweils vor dem Einnehmen gut schütteln.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-20159

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.09.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.11.2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.