

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Otreon 50 mg/5 ml Granulat für orale Suspension

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml (= 1 Messlöffel) der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 71,7 mg Cefpodoxim-Proxetil, entsprechend 50 mg Cefpodoxim.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 25 mg/5 ml Aspartam

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Otreon 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, gonorrhöische Urethritis).
- ◆ Infektionen der Haut- und Weichteile verursacht durch *Staphylococcus aureus* (einschließlich Penicillase produzierende Stämme) oder *Streptococcus pyogenes*.

#### 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 Otreon 8 mg bis 12 mg/kg, aufgeteilt auf Gaben ca. alle 8 bis 12 Stunden.

**Im Allgemeinen wird empfohlen:**

---

von 12,5 kg bis 18,5 kg	2 x 1½ Messlöffel
von 9,5 kg bis 12 kg	2 x 1 Messlöffel
von 6,5 kg bis 9 kg	3 x ½ Messlöffel (oder: morgens ½ Messlöffel und abends 1 Messlöffel)*
von 4,5 kg bis 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.

#### **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

#### **Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:**

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Art der Anwendung

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 bis 10 Tage. Die Behandlung sollte 2 bis 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.
- Da Otreon Aspartam enthält, darf es bei Kindern mit Phenylketonurie nicht angewendet werden.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Penicillin-Überempfindlichkeit 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 Otreon bei Personen angewandt werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

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 (Urticaria, 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.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Daher ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltik-hemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei langdauernder Anwendung von Cefpodoxim könnten - wie bei allen anderen Antibiotika - Superinfektionen mit Pilzen (z.B. *Candida*) und Symptome von Vitamin-K-Defizit (Hämorrhagien) oder Vitamin-B-Defizit (Stomatitis, Glossitis, Neuritis, Anorexie etc.) auftreten.

#### **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 Monate mit Niereninsuffizienz kann die Behandlung mit Otreon 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 H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker:* Bei gleichzeitiger Gabe von Präparaten, die den pH-Wert im Magen erhöhen, wird beim nüchternen Probanden die Bioverfügbarkeit um ca. 30 % vermindert. Folglich sollten diese Präparate 2 bis 3 Stunden nach Otreon eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Clofibrat, Acetylcholin oder Enalapril kann die Metabolisierung von Cefpodoxim-Proxetil zur aktiven Substanz vermindert werden. Die gleichzeitige Gabe dieser Medikamente mit Otreon 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 des INR (International Normalised Ratio) schwer zu beurteilen ist. Es wird empfohlen, das 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 falschpositive Resultate ergeben. Der direkte Coombstest könnte ebenfalls fälschlicherweise positive Resultate ergeben.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Kinderform, entfallen die Einschränkungen.

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

Nicht zutreffend.

#### 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)

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklasse</u>	<u>Nebenwirkung</u>	<u>Häufigkeit</u>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Superinfektion mit unempfindlichen Mikroorganismen, z.B. Hefepilze, Candida (siehe Abschnitt 4.4).	Häufig
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Thrombozytose Diese Veränderung ist nach Beendigung der Therapie meist reversibel.	Gelegentlich
	Agranulozytose, hämolytische Anämie, Eosinophilie, Lymphozytose, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie	Selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeiten aller Schweregrade - z.B. Angioödem, Bronchospasmus bis zum lebensbedrohlichen Schock (siehe Abschnitt 4.4)	Selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Appetitlosigkeit	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Tinnitus	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Störungen in Form von Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen oder Durchfall	Häufig
	Pseudomembranöse Enterocolitis (siehe Abschnitt 4.4)	Selten
	Akute Pankreatitis	

<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin als Zeichen einer (z.B.) cholestatischen Leberzellschädigung	Gelegentlich
	Akute Hepatitis	Selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Hautveränderungen mit und ohne Juckreiz (Erythem, Exanthem, Urtikaria, Purpura) Pruritus	Gelegentlich
	Erythema multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, Lyell-Syndrom	Selten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Anstieg harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin und Harnstoff) im Serum Akute Niereninsuffizienz	Selten
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schwächezustände wie Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein (Malaise)	Gelegentlich
<b>Untersuchungen</b>	Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	Nicht bekannt

#### **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  
 AT-1200 WIEN  
 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 1000mg Cefpodoxim berichtet worden. Die beobachteten Nebenwirkungen waren die gleichen, die auch bei der empfohlenen Dosierung bekannt sind. Cefpodoxim ist dialysabel.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

##### Pharmakotherapeutische Gruppe

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

ATC-Code: J01DD13

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

<sup>1)</sup> Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen.

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

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

### 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 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: Dezember 2012):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<i>Proteus mirabilis</i> %
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<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)
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Citrobacter freundii</i> §
<i>Enterobacter cloacae</i> §
<i>Escherichia coli</i> %&³
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Moraxella catarrhalis</i> §
<i>Serratia marcescens</i> §
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-resistent)
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

° 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 32,2 l, maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2,3 bis 3 Stunden erreicht. Die maximale Plasmakonzentration beträgt 1,2 mg/l und 2,5 mg/l nach Einnahme von 100 mg und 200 mg. 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. 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 1,5-mal 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 12-stündigem Abstand während 6 bis 10 Tagen der 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

Faezeskonsistenz 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  
Aspartam  
Saccharose  
Siliciumdioxid  
Talkum  
Natriumchlorid  
Sorbitan-Trioleat  
Guarkernmehl  
Natrium-Glutamat  
Zitronensäure  
Aromen  
gelbes Eisenoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Granulat: 2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Das Granulat nicht über 25°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.  
Die fertige Suspension ist im Kühlschrank (2°C – 8°C) 14 Tage haltbar.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflasche mit 24 g Granulat für 60 ml orale Suspension, Messlöffel beiliegend.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

DAIICHI SANKYO AUSTRIA GmbH  
EURO PLAZA, Gebäude J  
Kranichberggasse 2  
AT-1120 Wien

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

1-20214

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung :13/10/1993 /  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28/10/2005

### **10. STAND DER INFORMATION**

03/2014

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.