

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aerocef 100 mg/5 ml – Trockensaft

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml gebrauchsfertige Suspension enthalten 111,92 mg Cefixim x 3H₂O entsprechend 100 mg Cefixim.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 5 ml gebrauchsfertige Suspension enthalten 2,5 g Saccharose und 2,5 mg Natriumbenzoat (E 211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißliches Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefixim ist bei Kindern ab 6 Monaten, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen geeignet, die durch Cefixim-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

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 Aerocef 100 mg/5 ml – Trockensaft nicht behandelt werden, da Staphylokokken resistent sind.

Die offiziellen Richtlinien zur geeigneten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die gebrauchsfertige Suspension soll unverdünnt entweder vor oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Zubereitung hat durch den Apotheker oder Arzt zu erfolgen. Vor jedem Gebrauch ist die Flasche kräftig zu schütteln.

Dosierung

Kinder unter 12 Jahren:

8 mg Cefixim/kg Körpergewicht täglich, entweder als Einmaldosis oder 2 mal täglich je 4 mg/kg Körpergewicht im Abstand von 12 Stunden.

Zur Orientierung kann folgende Tabelle dienen:

<u>Körpergewicht</u>	<u>Tagesdosis (ml) Einmal täglich</u>	<u>Tagesdosis (ml) Zweimal täglich</u>	<u>Tagesdosis (mg)</u>
6,0-9 kg (für Säuglinge ab 6 Monaten)	1 x 2,5 ml	2 x 1,25 ml	50 mg
7,5 kg	1 x 3 ml	2 x 1,5 ml	60 mg
10,0 kg	4 ml	2 x 2 ml	80 mg
12,5 kg	5 ml	2 x 2,5 ml	100 mg
15,0 kg	6 ml	2 x 3 ml	120 mg
17,5 kg	7 ml	2 x 3,5 ml	140 mg
20,0 kg	8 ml	2 x 4 ml	160 mg
22,5 kg	9 ml	2 x 4,5 ml	180 mg
25,0 kg	10 ml	2 x 5 ml	200 mg
27,5 kg	11 ml	2 x 5,5 ml	220 mg
30,0 kg	12 ml	2 x 6 ml	240 mg
37,5 kg	15 ml	2 x 7,5 ml	300 mg
> 37,5 kg	20 ml	2 x 10 ml	400 mg

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefixim bei Kindern im Alter von weniger als 6 Monaten ist nicht erwiesen.

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren:

1 mal täglich 400 mg Cefixim (=20 ml) oder 2 mal täglich je 200 mg (=10 ml).

Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren wird die Anwendung von Aerocef als Filmtabletten 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 *Gonorrhöe* ist in der Regel eine einmalige Gabe von 400 mg Cefixim ausreichend.

* *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 Verabreichung von 200 mg/Tag empfohlen.

Bei Kindern mit einer Kreatinin-Clearance $<20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ werden täglich nur 1 x 4 mg Cefixim/kg Körpergewicht verabreicht, bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen entsprechend täglich 1 x 200 mg Cefixim.

Die Dosierung und Therapie für Patienten, die eine chronische ambulante Peritonealdialyse oder Hämodialyse benötigen, werden nach den Empfehlungen für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 20 ml/min behandelt.

4.3. Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalopathie

Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefixim, erhöhen das Enzephalopathie-Risiko (das Krampfanfälle, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Bewegungsstörungen einschließen kann) für den Patienten, insbesondere bei Überdosierung oder Niereninsuffizienz.

Schwere Hautreaktionen

Bei einigen Patienten, die mit Cefixim behandelt wurden, sind schwere Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnsons Syndrom und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Syndromen (DRESS-Syndrom) berichtet worden.

Wenn schwere Hautreaktionen auftreten, ist Cefixim abzusetzen und eine geeignete Therapie und/oder geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Cefixim ist bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen Arzneimitteln gezeigt haben, mit Vorsicht anzuwenden.

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 Arzneimittelklassen 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.

Hämolytische Anämie

Eine Arzneimittel-induzierte hämolytische Anämie, einschließlich schwere Fälle mit tödlichem Ausgang, wurde für Cephalosporine (als Substanzklasse) beschrieben.

Über ein Wiederauftreten einer hämolytischen Anämie nach erneuter Verabreichung von Cephalosporinen wurde bei einem Patienten mit einer Cephalosporin- (einschließlich Cefixim) assoziierten hämolytischen Anämie in der Anamnese ebenfalls berichtet.

Akutes Nierenversagen

Wie andere Cephalosporine kann Cefixim akutes Nierenversagen, einschließlich einer tubulointerstitiellen Nephritis als zugrundeliegende pathologische Erkrankung verursachen. Sollte ein akutes Nierenversagen auftreten, ist Cefixim abzusetzen und eine geeignete Therapie und/oder geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Vorliegen schwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min/1,73 m²) ist Aerocef mit besonderer Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 unter „Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz“).

Pseudomembranöse Kolitis

Die Behandlung mit Cefixim in der empfohlenen (400 mg) Dosis kann zu erheblichen Veränderungen der normalen Flora des Dickdarms und zu einem vermehrten Wachstum von Clostridien führen. Studien zeigen, dass ein durch *Clostridium difficile* produziertes Toxin eine der primären Ursachen für Antibiotika-assoziierte Diarrhoe ist. Treten während oder nach der Behandlung mit Cefixim schwere Durchfälle auf, ist die Möglichkeit einer pseudomembranösen Kolitis in Betracht zu ziehen, die lebensbedrohlich sein kann. In diesen Fällen ist Cefixim abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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 von resistenten Bakterien erhöhen, mit oder ohne klinisch manifester Superinfektion.

Superinfektion

Grundsätzlich ist, wie bei jeder längerdauernden Antibiotikatherapie, auf das vermehrte Wachstum nichtempfindlicher Bakterien bzw. Pilze zu achten. Im Falle einer Superinfektion sind geeignete Therapiemaßnahmen zu treffen.

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). 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).

Aerocef enthält 2,5 g Sucrose / 5 ml Suspension. Diabetiker sollten dies berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Natriumbenzoat (E 211) pro 5 ml gebrauchsfertiger Suspension.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von

- * potentiell nephrotoxischen Substanzen (wie Aminoglykosid-Antibiotika) und stark wirksamen Diuretika (wie Etacrynsäure oder Furosemid) ist mit erhöhtem Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu rechnen (siehe Abschnitt 4.4).
- * Colistin, Polymyxin, Viomycin ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht auszuschließen
- * Nifedipin, einem Calcium-Kanalblocker, wird die Bioverfügbarkeit von Cefixim –Filmtabletten um ca. 70 % erhöht.

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.

In Einzelfällen wurden bei Patienten, die gleichzeitig Aerocef und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhielten, verlängerte Prothrombinzeiten mit und ohne Blutung berichtet, gegebenenfalls ist eine Kontrolle der Gerinnungsparameter angezeigt.

Bei Harnzuckerbestimmungen mit Reduktionsmethoden kann es zu falsch positiven Reaktionen kommen (Benedicts Reagens, Fehlingsche Lösung oder Clinitest-Tabletten), nicht jedoch bei Einsatz von enzymatischen Methoden (Clinistix-Teststäbchen oder Harnzuckeranalysenpapier Glukotest).

Der Einsatz von Glucose Tests basierend auf enzymatischer Glucose Oxidase Reaktion wird empfohlen.

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

Ein falsch-positiver Coombs Test könnte während der Behandlung mit Cefixim auftreten.

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 Aerocef 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 Aerocef 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) kann jedoch gegebenenfalls das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ und $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1000$ und $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10\ 000$ und $< 1/1000$

Sehr selten: $< 1/10\ 000$

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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakterielle Superinfektion, Superinfektion mit Pilzen	Selten
	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4.)	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Selten
	Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie Blutgerinnungsstörungen	Sehr selten
	Thrombozytose,	Nicht

	Neutropenie	bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlicher Ausprägung wie Flush, Palpitationen, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Bronchiospasmus, angioneurotisches Ödem.	Selten
	Anaphylaktischer Schock, Serumkrankheit	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Gelegentlich
	Schwindelgefühl	Selten
	vorübergehende Hyperaktivität	Sehr selten
	Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Cefixim, erhöhen das Enzephalopathie-Risiko (das Krampfanfälle, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Bewegungsstörungen einschließen kann) für den Patienten, insbesondere bei Überdosierung oder Nierenfunktionsstörung.	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, weiche Stühle	Häufig
	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen	Gelegentlich
	Flatulenz	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, cholestatischer Ikterus	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Hautausschlag (Erytheme, Exantheme)	Gelegentlich
	Juckreiz, Schleimhautentzündungen	Selten
	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema exsudativum multiforme	Sehr selten
	DRESS-Syndrom (Arzneimittel-induzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) (siehe Abschnitt 4.4.), Erythema multiforme	Nicht bekannt
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Akutes Nierenversagen, einschließlich tubulointestinale Nephritis als zugrunde liegender pathologischer Zustand	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Arzneimittelfieber	Selten
Untersuchungen	Anstieg von Leberenzymen (Transaminase, alkalische Phosphatase)	Gelegentlich
	Anstieg der Blutharnstoffkonzentration	Selten
	Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut	Sehr selten
	Direkt und indirekt positive Coombstests (siehe Abschnitt 4.4)	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

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.

Die Nebenwirkungen bei Dosen bis zu 2 g Cefixim bei gesunden Probanden unterschieden sich nicht von denjenigen, die bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhielten, berichtet wurden. Durch Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse können keine relevanten Substanzmengen aus dem Körper eliminiert werden.

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

Es gibt kein spezifisches Antidot. Allgemeine unterstützende Maßnahmen werden empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Beta-Lactam-Antibiotika, Cephalosporine der 3. Generation

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 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>Enterobacterales</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> ^o
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ^{o %}
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> ^s
<i>Enterobacter cloacae</i> ^s
<i>Escherichia coli</i> ^{%&}
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Morganella morganii</i> ^s
<i>Serratia marcescens</i> ^s

Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediär und –resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<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 Zystitis 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% und wird durch Nahrungsaufnahme kaum beeinflusst.

Die Spitzenkonzentrationen im Serum werden zwischen 3 und 4 h nach Einnahme erreicht. Sie lagen in klinischen Untersuchungen für die 200 mg-Zubereitung zwischen 1,5 und 3,3 µg/ml, für die 400 mg-Zubereitung zwischen 2,5 und 4,9 µg/ml.

Bei zweimal täglicher Gabe von 200 mg unterscheiden sich die maximalen Serumspiegel nicht von einer Einzelgabe von 400 mg, die wiederholte tägliche Gabe von Aerocef führt zu keiner Kumulation im Serum.

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 und Elimination

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Cefixim, unabhängig von der verabreichten Dosis und der galenischen Formulierung, beträgt 2 - 4 Stunden Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Ca. 10-20% der eingenommenen Dosis entsprechend 50-55 % der absorbierten

Substanzmenge liegen innerhalb von 24 h nach oraler Gabe von 200 bis 400 mg Cefixim unverändert im Urin vor. Die biliäre Eliminationsrate von Cefixim liegt bei ca. 10 %.

Spezielle Altersgruppen

Bei älteren Patienten sind die AUC-Werte nur wenig höher als bei jüngeren Patienten. Eine Dosisanpassung ist daher nicht notwendig.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Cefixim ist gering.

Die Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Einnahme erbrachten substanzbedingte Effekte am Gastrointestinalsistem 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

Natriumbenzoat (E 211), Saccharose, Xanthan Gummi, Erdbeer-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 2 Jahre

Fertige Suspension: 2 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Suspensionsbereitung sowie gebrauchsfertige Suspension nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen (III) mit weißem, kindersicherem Polyäthylen-Schraubverschluss. Inhalt: 31,8 g weißliches Pulver für 60 ml Suspension. Transparenter 5 ml Polypropylen-Messlöffel mit ¼ und ½ Markierungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung hat durch den Apotheker oder Arzt zu erfolgen. Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension wird die Flasche mit dem Pulver kräftig geschüttelt, dann bis zur Markierung mit Wasser aufgefüllt und sofort wieder kräftig geschüttelt. Nach kurzem Stehenlassen erneut bis zur Markierung auffüllen und nochmals durchschütteln. Vor jedem Gebrauch ist die Flasche kräftig zu schütteln.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Donau-City-Straße 7
A-1220 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20250

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.11.1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.03.2010

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig