
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aerocef 400 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 447,6 mg Cefixim x 3H₂O entsprechend 400 mg Cefixim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, bikonvexe, längliche Filmtabletten mit abgerundeten Ecken und beidseitiger Bruchrinne. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefixim ist zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen geeignet, die durch Cefixim-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Infektionen im HNO-Bereich (z.B. Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis)
- Gallenwegsinfektionen
- akute und chronische Harnwegsinfektionen einschließlich gonorrhöischer Urethritis

Hinweis: Nachgewiesene Infektionen durch Staphylokokken sollten mit Aerocef nicht behandelt werden, da Staphylokokken resistent sind.

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

Aerocef wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren):

400 mg (1 Filmtablette) pro Tag, entweder als Einmaldosis oder 2 x täglich je ½ Filmtablette im Abstand von 12 Stunden.

Kinder (unter 12 Jahren):

Für Kinder (unter 12 Jahren) und Patienten mit Schluckbeschwerden bei Tabletten steht Aerocef 100 mg/5 ml - Trockensaft zur Verfügung.

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/die empfohlen.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Infektion. Im Allgemeinen beträgt die Dauer einer antibiotischen Behandlung 7 - 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Cefixim), anderen Cephalosporinen oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen darf Aerocef Frühgeborenen und Neugeborenen nicht verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere kutane unerwünschte Reaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse, Steven-Johnson Syndrom und Arzneimittel-exantheme 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 und/oder Maßnahmen eingeleitet werden.

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

Bei Penicillinallergie mögliche Kreuzallergie beachten.

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

Pseudomembranöse Kolitis Es kann sehr selten während oder nach der Therapie zu einer Antibiotika-assoziierten Dickdarmentzündung (z.B. pseudomembranöse Kolitis) kommen, die durch schwere und anhaltende Durchfälle gekennzeichnet ist und lebensbedrohlich sein kann. In einem solchen Fall ist Cefixim sofort abzusetzen und ein Erregernachweis sowie eine geeignete Therapie durchzuführen. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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

Grundsätzlich ist, wie bei jeder längerdauernden Antibiotikatherapie, auf das vermehrte Wachstum nichtempfindlicher Bakterien bzw. Pilze zu achten.

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.

In einigen Fällen konnte bei der gleichzeitigen Gabe von Cefixim mit dem Kalziumkanalblocker Nifedipin gezeigt werden, dass sich die Bioverfügbarkeit von Cefixim Filmtabletten um 70% erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

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

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).

Schwere kutane Nebenwirkungen, wie toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson Syndrom wurden bei einzelnen Patienten unter Cefixime Therapie berichtet. Wenn schwere kutane Nebenwirkungen auftreten, sollte Cefixim abgesetzt werden und angemessene therapeutische Maßnahmen unternommen werden.

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 4.8).
- Colistin, Polymyxin, Viomycin ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht auszuschließen
- Nifedipin, einem Calcium-Kanalblocker, wird die Bioverfügbarkeit von Cefixim -Filmtabletten um ca. 70 % erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

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).

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. Aufgrund der fehlenden klinischen Erfahrung sollte Aerocef insbesondere in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen werden.

Stillzeit

In der Muttermilch ließen sich keine Cefixim-Konzentrationen nachweisen. Dennoch sollte bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen Aerocef stillenden Müttern nicht verabreicht werden. Ist eine Therapie erforderlich, empfiehlt es sich, während der Therapiedauer die Milch abzupumpen und zu verwerfen.

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) können 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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten:	Eosinophilie, Granulozytopenie
Sehr selten:	weitere Blutbildveränderungen, wie z.B. Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie oder Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen normalisieren sich nach Beendigung der Therapie von selbst. Blutgerinnungsstörungen, hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich:	Kopfschmerzen
Selten:	Schwindelgefühl
Sehr selten:	vorübergehende Hyperaktivität

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig:	weiche Stühle, Durchfall
Gelegentlich:	Störungen in Form von Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Appetitlosigkeit, Blähungen
Sehr selten:	Antibiotika-assoziierte Dickdarmentzündung (z.B. pseudomembranöse Kolitis), die lebensbedrohlich sein kann.

Erkrankungen der Niere und Harnwege:

Selten:	vorübergehender Anstieg der Harnstoffkonzentration.
Sehr selten:	Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum, Interstitielle Nephritis

Hochdosierte Behandlungen mit Cephalosporinen sollten mit Vorsicht durchgeführt werden bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika (z.B. Furosemid) oder potentiell nephrotoxischen Stoffen (z.B. Aminoglykosid-Antibiotika) erhalten, weil eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch diese Kombination nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich:	Hautausschläge (Erytheme, Exantheme)
Selten:	Juckreiz, Schleimhautentzündungen
Sehr selten:	Erythema exsudativum multiforme, Steven-Johnson Syndrom, Lyell-Syndrom, Urtikaria
Nicht bekannt:	DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, (siehe Abschnitt 4.4)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Selten: die langfristige und wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Arzneimittelfieber

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlicher Ausprägung wie Flush, Palpitationen, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Bronchiospasmus, angioneurotisches Ödem.

Sehr selten: anaphylaktischer Schock. Serumkrankheitsähnliche Reaktionen.

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

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) im Serum, Anstieg von Bilirubin im Serum

Sehr selten: Hepatitis und cholestatische Gelbsucht

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:

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

4.9 Überdosierung

Intoxikationen im strengen Sinne sind unbekannt.

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.

Bei Patienten, die eine größere Menge Cefixim geschluckt haben kann eine Magenspülung angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Beta-Laktam-Antibiotika, Cephalosporine der 3. Generation, Cefixim

ATC-Code: J01DD08

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

Allgemeine Eigenschaften:

Cefixim ist ein orales Cephalosporin-Antibiotikum das hinsichtlich Struktur, Keimspektrum und Betalaktamasestabilität den parenteral anwendbaren Cephalosporinen der 3. Generation vom Cefotaxim-Typ ähnelt.

Wirkmechanismus:

Cefixim zeigt eine bakterizide Wirkung gegen Gram-positive und Gram-negative Erreger und hat eine hohe Stabilität gegen viele klinisch relevante Betalaktamasen.

Der Wirkmechanismus 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. Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Das antibakterielle Spektrum ist nicht so breit wie das der parenteralen Cephalosporine der 3. Generation.

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.

Empfindlichkeitsgrenzen:

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>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefixim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten

angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefixim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2011):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^o
<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> \$ ^o
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>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ^o 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%.

Spezies

Resistenzhäufigkeit Spannbreite in der EU

Empfindlich

Gram-positive aerobe Erreger

Streptococcus pneumoniae *

1.5 - 53%**
D: 1.5 - 6.6%
A: 4.9%

S. pyogenes*	0%
S. agalactiae	
<i>Gram-negative aerobe Erreger</i>	
Aeromonas hydrophila	
Escherichia coli *	1 - 6%
Haemophilus influenzae *	0-0.1%
Haemophilus parainfluenzae	
Klebsiella pneumoniae	1 - 20%
Klebsiella oxytoca	5%
Moraxella catarrhalis *	0%
Neisseria gonorrhoeae *	
Proteus mirabilis	2.3 - 10%
Proteus vulgaris	4%
Salmonella spp.	

Teilweise empfindlich

<i>Gram-negative aerobe Erreger</i>	
Citrobacter spp.	6%
Citrobacter diversus	
Citrobacter freundii	69%
Enterobacter spp.	11 - 64%
Enterobacter aerogenes	
Enterobacter cloacae	51.9 - 57%
Morganella spp.	
Morganella morganii	15 - 57%
Providencia spp.	12%
Providencia rettgeri	56%
Providencia stuartii	57%
Serratia spp.	20%
Serratia marcescens	56%

Resistente Erreger

Gram-positive aerobe Erreger

Enterococcus spp.
 Staphylococcus spp.
 Streptococcus milleri Gruppe
 Streptococcus pneumoniae (falls intermediär empfindlich oder resistent gegen Penicillin; siehe unten)
 Streptococcus viridans Gruppe

Gram-negative aerobe Erreger

Acinetobacter spp.
 Escherichia coli (ESBL positiv)
 Flavobacterium spp.
 Klebsiella spp. (ESBL positiv)
 Legionella spp.
 Listeria monocytogenes
 Pseudomonas spp.
 Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe Erreger

Bacteroides spp.
 Clostridium spp.
 Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Andere Mikroorganismen

Resistent

Chlamydia spp.

Flavobacterium spp.

- * Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Erreger bei zugelassenen Indikationen gezeigt.
- ** Anhand der Empfindlichkeit gegen Penicillin abgeschätzt.

Weitere Informationen:

Isolate von *S. pneumoniae*, die empfindlich gegenüber Penicillin sind, können auch als empfindlich gegenüber Cefixim betrachtet werden. Die Resistenzraten in Österreich, Deutschland, Italien, Belgien, Tschechien, der Schweiz und in Großbritannien sind nach wie vor sehr niedrig. Daher ist in diesen Ländern eine empirische Therapie auch bei Infektionen mit *S. pneumoniae* weiterhin gerechtfertigt.

Klebsiella spp. and *E. coli* Stämme, die Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) produzieren, können trotz augenscheinlicher in vitro Empfindlichkeit eine klinische Resistenz gegen Cephalosporine aufweisen und sollten daher als resistent gelten. Alle Cephalosporine zeigen eine in vitro Aktivität, aber keine klinische Wirksamkeit bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken (MRS). Isolate sollten daher als resistent bezeichnet werden. Dies gilt ebenso für *Enterococcus* spp.

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.

Metabolisierung

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 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

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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC-Aluminiumblister) zu 3 und 7 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-22089

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.09.1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.07.2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten (NR).