

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefixim Hexal 400 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Weißer bis cremefarbiger, ovale Filmtabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten. 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 Cefixim Hexal - Filmtabletten nicht behandelt werden, da Staphylokokken resistent sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Dosierung

- **Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren:** 400 mg Cefixim pro Tag, entweder als Einmaldosis oder 2mal täglich 200 mg Cefixim im Abstand von 12 Stunden.
Bei der Gonorrhoe ist in der Regel eine einmalige Gabe von 400 mg Cefixim ausreichend.
Für Kinder unter 12 Jahren und Patienten mit Schluckbeschwerden bei Tabletten steht Cefixim Hexal - Trockensaft zur Verfügung.
- **Eingeschränkte Nierenfunktion:**
Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <20 ml/min/1,73 m² wird eine

Dosisanpassung im Sinne einer einmaligen Verabreichung von 200 mg/d empfohlen.
Bei Kindern unter 12 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance <20 ml/min/1,73 m² sollten täglich nur 1mal 4 mg Cefixim/kg Körpergewicht verabreicht werden.

– **Hämodialyse:**

Durch Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse können keine relevanten Substanzmengen aus dem Körper eliminiert 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cefixim, andere Cephalosporin-Antibiotika oder bei bekannter akuter und schwerer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Penicillin oder anderen β -Laktam-Antibiotika oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels. Zum Thema Kreuzallergie siehe Abschnitt 4.4.
- Cefixim ist kontraindiziert bei frühgeborenen und termingeborenen Neugeborenen (0-27 Tage)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei manchen Patienten, die mit Cefixim behandelt wurden, wurden schwere, die Haut betreffende Nebenwirkungen berichtet. Beispiele hierfür sind toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom sowie Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Sollten schwere, die Haut betreffende Nebenwirkungen auftreten, muss Cefixim abgesetzt werden und eine angemessene Therapie und/oder Maßnahmen ergriffen werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten angebracht, die bereits allergische Reaktionen auf Penicillin und andere β -Laktam-Antibiotika gezeigt haben, da Kreuzallergien auftreten können (für Gegenanzeigen aufgrund bekannter Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.3).

Sollten allergische Reaktionen auf Cefixim auftreten (siehe Abschnitt 4.8), muss die Behandlung mit Cefixim sofort abgebrochen und entsprechende Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von β -Laktam-Antibiotika bei Patienten mit allergischer Diathese oder Asthma, da bei diesen Patienten häufiger eine Überempfindlichkeit auftritt.

Besondere Vorsicht erfordert auch die Verwendung von Cefixim bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²).

Nifedipin, ein Kalziumkanalblocker, kann die Bioverfügbarkeit von Cefixim um bis zu 70% steigern.

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet; die lebensbedrohlich sein kann, daher ist diese Diagnose bei Patienten mit schwerer Diarrhoe während oder nach der Antibiotikabehandlung unbedingt in Erwägung zu ziehen. Im Falle einer pseudomembranösen Kolitis ist die

Behandlung mit Cefixim abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Die Verwendung von Peristaltik-hemmenden Substanzen ist kontraindiziert. Während einer Langzeitbehandlung mit Cefixim in hohen Dosen sind die Nierenfunktion, die Leberfunktion und das Blutbild zu überwachen.

Wie bei jeder Langzeitantibiotikatherapie sind die Patienten auf ein vermehrtes Wachstum unempfindlicher Bakterien und Pilze zu überwachen.

Eine besonders starke Überwachung der Nierenfunktion ist erforderlich, wenn Cefixim-Präparate in Kombination mit Aminoglykosid-Antibiotika, Polymixin B, Colistin oder hoch dosierten Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) verabreicht werden, aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer zusätzlichen Nierenschädigung bis hin zu akutem Nierenversagen. Dies gilt im Besonderen für Fälle von Folgeerkrankungen, die mit einer verringerten Nierendurchblutung einhergehen (z. B. schwere Infektionen, Sepsis) sowie für Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionseinschränkung.

Eine Behandlung mit Cefixim bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Beschwerden ist zu vermeiden, da keine ausreichende Resorption sichergestellt werden kann. (In solchen Fällen wird eine parenterale Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum empfohlen.)

Hinweis: Nachgewiesene Staphylokokkeninfektionen sollten nicht mit Cefixim behandelt werden, da Staphylokokken resistent sind.

Einfluss auf labordiagnostische Tests

Es kann zu falsch positiven Testergebnissen bei Urin-Glukose-Tests mit Benedikt's oder Fehling's Lösung oder mit Kupfer-Sulfat-Testtabletten kommen, nicht aber bei Tests basierend auf enzymatischen Glukoseoxidase-Reaktionen.

Es wurde über einen falsch positiven direkten Coombs-Test während der Behandlung mit Cephalosporin-Antibiotika berichtet, deshalb sollte in Erwägung gezogen werden, dass ein positiver Coombs-Test auf das Arzneimittel zurückzuführen sein könnte.

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

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine ausreichenden Belege zur Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung von Cefixim. Cefixim ist plazentagängig. Risiko und Nutzen der Anwendung von Cefixim, vor allem in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft, sind kritisch abzuwägen.

Die Konzentrationen im Nabelschnurblut betragen 1/6 – 1/2 der mütterlichen Serumkonzentrationen. In der Muttermilch ließen sich keine Cefixim-Konzentrationen nachweisen. Dennoch sollte bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen Cefixim

stillenden Müttern nicht verabreicht werden, bzw. empfiehlt sich während der Therapiedauer das Abpumpen und Verwerfen der Muttermilch.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat der Wirkstoff im Allgemeinen keine oder vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Eine Langzeitanwendung kann zu sekundären Superinfektionen mit unempfindlichen Bakterien und Pilzen führen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Eosinophilie

Sehr selten: Blutbildveränderungen (Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie). Diese Erscheinungen normalisieren sich nach Beendigung der Therapie von selbst. In Einzelfällen traten Blutgerinnungsstörungen und hämolytische Anämie auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade - wie z. B. Hitzewallungen, Herzklopfen, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, angioneurotisches Ödem bis zum anaphylaktischen Schock - auch nach oraler Einnahme von Cephalosporinen, wenn auch wesentlich seltener als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe
Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen können sich äußern als: Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Luftnot (Atemnot), Blutdruckabfall bis hin zu lebensbedrohlichem Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, serumkrankheitsähnliche Reaktionen wie Arthralgie, Arthritis, Gelenksschwellungen, Myalgie, Urtikaria

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Selten: Benommenheit

Sehr selten: vorübergehende Hyperaktivität

Nicht bekannt: Krampfanfälle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: weiche Stühle und Durchfall

Gelegentlich: Störungen in Form von Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit,

Erbrechen
Selten: Appetitlosigkeit, Blähungen
Sehr selten: Fälle einer pseudomembranösen Colitis (siehe Abschnitt 4.4)

Es deutet sich eine Tendenz an, dass diese Nebenwirkungen häufiger auftreten, wenn die Tagesdosis auf einmal genommen wird.

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) im Serum
Sehr selten: Hepatitis und cholestatische Gelbsucht

Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschläge (Erytheme, Exantheme)
Selten: Juckreiz und Schleimhautentzündungen
Sehr selten: Erythema exsudativum multiforme, Steven-Johnson Syndrom, Lyell-Syndrom
Nicht bekannt: DRESS Syndrom

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Arzneimittelfieber

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
Trasengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation
Intoxikationen im strengen Sinne sind unbekannt.

b) Behandlung einer Intoxikation
Die Behandlung erfolgt über symptomatische Maßnahmen. Durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse werden keine relevanten Wirkstoffmengen eliminiert. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine und verwandte Substanzen
ATC-Code: J01DD08

Allgemeine Eigenschaften

Cefixim ist ein orales Cephalosporin-Antibiotikum, dessen Struktur, Bakterienspektrum und β -Laktamase-Stabilität den parenteralen Cephalosporinen der dritten Generation vom Typ Cefotaxim ähnelt.

Wirkungsweise

Cefixim zeigt bakterizide Wirkung sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien und verfügt über ein hohes Maß an Stabilität gegenüber vielen klinisch relevanten Beta-Laktamasen. Cefixim wirkt durch die Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs). Das antibakterielle Spektrum von Cefixim ist jedoch nicht so breit wie das parenteraler Cephalosporine der dritten Generation. Die antibakterielle Wirksamkeit von Cefixim ist abhängig von jener Zeitspanne, in der der Level über die minimale hemmende Konzentration steigt.

Resistenzmechanismen

Inaktivierung der β -Laktamasen: Cefixim kann von bestimmten β -Laktamasen hydrolysiert werden, besonders von Extended-Spectrum- β -Laktamasen (ESLB) von z.B. *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* oder von konstitutiv exprimierten β -Laktamasen vom Typ AmpK von z.B. *Enterobacter cloacae*. Der Einsatz von Cefixim bei Infektionen, die von Bakterien mit induzierbaren β -Laktamasen vom Typ AmpK und in vitro Anfälligkeit gegen Cefixim verursacht wurden, kann das Risiko einer mutagenen Selektion von Bakterien mit konstitutiv exprimierten β -Laktamasen verursachen.

Verringerte Affinität von PBPs zu Cefixim: Die erworbene Resistenz von Pneumokokken oder anderen Steptokokken Stämmen basiert auf der Modifikation der PBPs nach erfolgter Mutation.

Aktiver Transport von Cefixim aus der Zelle via Efflux-Pumpen.

Partielle und vollständige Kreuzresistenzen zwischen Cefixim und anderen Cephalosporinen bestehen.

Empfindlichkeitsgrenzen (Breakpoints)

Gemäß dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden folgende MHK-Grenzwerte für die Wirkung von Cefixim festgelegt:

Enterobacteriaceae: empfindlich $\leq 1,0$, resistent $> 1,0$

Haemophilus influenzae: empfindlich $\leq 0,12$, resistent $>0,12$

Moraxella catarrhalis: empfindlich $\leq 0,5$, resistent $>1,0$

Neisseria gonorrhoe: empfindlich $\leq 0,12$, resistent $>0,12$

Die Grenzwerte für Enterobacteriaceae werden reduzierte Empfindlichkeiten aufweisen, diese werden verursacht durch klinisch relevante β -Laktamasen in den Enterobacteriaceae. Gelegentlich ESBL-produzierende Stämme werden als empfindlich eingestuft. Zum Zweck der Infektionskontrolle, Epidemiologie und Überwachung, können Labore spezifische Tests zur Bestätigung der ESBL-Produktion benötigen.

Empfindlichkeit

Die Resistenzsituation kann für bestimmte Stämme örtlich und zeitlich variieren. Vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen ist deshalb die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation von Bedeutung. Bei Bedarf ist der Rat von Experten einzuholen, wenn die örtlich vorherrschende Resistenz die Zweckmäßigkeit des Wirkstoffs zumindest bei manchen Infektionsarten fraglich erscheinen lässt.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobier grampositiv

Streptococcus pyogenes

Aerobier gramnegativ

*Escherichia coli**

Haemophilus influenzae
*Klebsiella pneumoniae**
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
*Proteus mirabilis**

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobier grampositiv

Streptococcus pneumoniae

Aerobier gramnegativ

Citrobacter freundii[°]

Enterobacter cloacae[°]

Morganella morganii[°]

Serratia marcescens^{°^}

Inhärent resistente Organismen

Aerobier grampositiv

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Streptococcus pneumoniae (Penicillin resistent)

Aerobier gramnegativ

Pseudomonas aeruginosa

Sonstige Erreger

Chlamydia spp.

Clamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

* Stämme die ESBL produzieren sind immer resistent.

° Die meisten Isolate zeigen vorübergehende Empfindlichkeit.

^ Keine aktuellen Empfindlichkeitsdaten sind momentan verfügbar. Jedoch Standardliteratur und Therapierichtlinien setzen Empfindlichkeit voraus.

Weitere Informationen

Penicillin-empfindliche Isolate von *S. pneumoniae* können als Cefixim-empfindlich erachtet werden.

ESBL (extended spectrum beta-lactamase)-produzierende Stämme von *Klebsiella* spp. und *E. coli* können trotz ihrer offensichtlichen in-vitro-Empfindlichkeit klinisch gegen Cephalosporine resistent sein und sollten als resistent gelten. Gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* und koagulasenegative Staphylokokken (MRS) können alle Cephalosporine in vitro aktiv erscheinen, sind aber klinisch nicht wirksam; Isolate sollten als resistent gelten. Auch gegen *Enterococcus* spp. können Cephalosporine in vitro aktiv erscheinen, sind aber klinisch nicht wirksam; Isolate sollten als resistent gelten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe von 400 mg Cefixim resultieren 3 bis 4 h nach Applikation mittlere maximale Serumspiegel zwischen 2,5 und 4,9 µg/ml. Nach Gabe von 200 mg liegen sie zwischen 1,49 und 3,25 µg/ml.

Bei pädiatrischen Patienten (<12 Jahre) führt eine Dosis von 4 mg Cefixim/kg KG zu einer Serumkonzentration von 1,8 µg/ml, eine Dosis von 8 mg/kg KG zu einer Serumkonzentration von 3,6 µg/ml.

Die Serumeiweißbindung von Cefixim liegt bei ca. 65 %. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 bis 4 h, sie ist unabhängig von der verabreichten Dosis sowie der galenischen Formulierung.

In der Hautblasenflüssigkeit wurden etwas höhere Cefixim-Konzentrationen als im Serum gemessen (im Mittel 133 % der entsprechenden Serumkonzentration), das Konzentrationsmaximum wurde jedoch mit 6,7 h später als im Serum erreicht.

Innerhalb von 24 Stunden werden nach oraler Gabe von 200 bis 400 mg 10 – 20 % der Substanz unverändert mit dem Urin ausgeschieden; dies entspricht jeweils 50 – 55 % der resorbierten Substanzmenge.

Nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Cefixim resultieren Urinkonzentrationen, die die MHK relevanter Keime über 24 h überschreiten.

In der Galle werden hohe Konzentrationen erreicht. Bei Patienten vor Cholezystektomie lagen sie 13 bis 17 h nach 2tägiger Gabe von 2mal 200 mg/d im Mittel bei 199,3 µg/ml. Die biliäre Eliminationsrate von Cefixim liegt bei ca. 10 %.

Für folgende weitere Gewebe und Körperflüssigkeiten liegen Konzentrationsbestimmungen vor: Tonsillen 5 h nach Gabe von 4 mg/kg KG (rechts im Mittel 0,74 µg/g, links im Mittel 0,53 µg/g); Lungengewebe 7,8 h nach Gabe von 200 mg im Mittel 0,99 µg/g, 8 h nach Gabe von 400 mg 1,76 µg/g; Otorrhoe 2 bis 3 h nach Gabe von 2mal täglich 100 mg über mehrere Tage >1 µg/ml; Nebenhöhenschleimhaut 2 bis 3 h nach Gabe von 200 mg 1,2 – 1,4 µg/g; Sputum nach 100 mg 0,02 bis 0,05 µg/ml.

Hinweise auf eine Metabolisierung von Cefixim ergaben sich nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Cefixim ist gering. Nach parenteraler Gabe resultieren LD50-Werte zwischen 3,5 und 10 g/KG, nach oraler Gabe wurden die Höchstdosen von 10 g/KG meist toleriert.

Die Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Applikation erbrachten substanzbedingte Effekte am Gastrointestinalsystem und den Nieren. Cefixim ist wie andere Cephalosporine als potentiell nephrotoxisch einzuschätzen.

Bei 3 Wochen alten Hunden führte die tägliche orale Verabreichung von 400 mg/kg KG/d Cefixim über 5 Wochen zu gelegentlichen Nekrosen der Tubulusepithelien der Nieren. Die Non-Toxic-Dose lag in dieser Studie bei 100 mg/kg KG/d, das entspricht ungefähr der 15fachen therapeutischen Dosis. Bei erwachsenen Hunden wurden nach 14tägiger intravenöser Gabe von 1 g/kg KG/d Cefixim histologische Zeichen einer Nephrotoxizität (Regeneration von Nierentubuli nach vorausgegangenen Nekrosen) beobachtet.

Bei Ratten führte die einjährige Gabe von 1 g/kg KG/d Cefixim zu einer chronischen Nephropathie mit erhöhtem Nierengewicht und Proteinurie. Als weitere Befunde wurden nur noch die für Antibiotika bekannten Caecumvergrößerungen beschrieben.

Bei Kaninchen zeigte Cefixim schon in geringeren Dosen toxische Wirkungen, die vor allem auf einer Schädigung der speziesspezifischen gram-positiven Intestinalflora beruhen.

Für Ratten und Kaninchen wurde eine Schwellendosis der toxischen Wirkung auf die proximalen Nierentubuli von ungefähr 500 mg/kg KG/d nach einer oder wenigen parenteralen Gaben ermittelt. Bei einer effektiven Dosis von 12 mg/kg KG/d ist die therapeutische Breite groß.

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.

Cefixim ist plazentagängig. Die Konzentrationen im Nabelschnurblut betragen 1/6 – 1/2 der mütterlichen Serumkonzentrationen. In der Muttermilch ließen sich keine Cefixim-Konzentrationen nachweisen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen vor.

Mehrere In-vitro und In-vivo-Mutagenitätstests verliefen negativ. Eine mutagene Wirkung von Cefixim im Menschen erscheint hinreichend sicher ausgeschlossen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Natriumdodecylsulfat, Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei), mikrokristalline

Cellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat
Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Talkum, Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Al/PVC/PVdC zu 3 und 7 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-25489

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.08.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.05.2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten