

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 111,9 mg Cefixim 3 H₂O (entsprechend 100 mg Cefixim).

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Weißes bis hellgelbes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefixim ist zur oralen Behandlung folgender akuter und chronischer bakterieller Infektionen unterschiedlicher Schweregrade geeignet, die durch Cefixim-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Infektionen der unteren Atemwege
- Infektionen des HNO-Bereichs (z. B. Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis)
- Harnwegsinfektionen

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

1-mal täglich 400 mg Cefixim (= 20 ml der gebrauchsfertigen Suspension) als Einzeldosis oder 2-mal täglich 200 mg Cefixim (= 10 ml der gebrauchsfertigen Suspension) im Abstand von 12 Stunden.

Kinder unter 12 Jahren

8 mg Cefixim/kg KG/Tag: Entweder als Einzeldosis oder 2-mal täglich 4 mg Cefixim/kg KG im Abstand von 12 Stunden.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Körpergewicht	Tagesdosis	Tagesdosis
bis 6,0 kg	1-mal 2,5 ml oder 2-mal 1,25 ml	50 mg
6,0–12,5 kg	1-mal 5 ml oder 2-mal 2,5 ml	100 mg
12,5–25,0 kg	1-mal 10 ml oder 2-mal 5 ml	200 mg
25,0–37,5 kg	1-mal 15 ml oder 2-mal 7,5 ml	300 mg
über 37,5 kg und Patienten über 12 Jahre	1-mal 20 ml oder 2-mal 10 ml	400 mg

Jugendlichen und Erwachsenen ohne Schluckprobleme wird die Anwendung von Cefixim-haltigen Kapseln oder Tabletten empfohlen.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der Infektion. Im Allgemeinen liegt die Dauer einer Behandlung mit Antibiotika bei 7–10 Tagen. Bei Infektionen mit Streptokokken ist eine Mindesttherapiedauer von 10 Tagen zur Vermeidung von Folgeerkrankungen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) angezeigt.

Bei unkomplizierten Infektionen der unteren Harnwege bei Frauen reicht oft eine Behandlung von 1–3 Tagen aus.

Bei einer Gonorrhoe ist in der Regel eine einmalige Gabe von 400 mg Cefixim ausreichend.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min/1,73 m² wird eine Dosisanpassung auf 1-mal täglich 200 mg Cefixim empfohlen.

Bei Kindern unter 12 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min/1,73 m² sollte nur 1-mal täglich eine Dosis von 4 mg Cefixim/kg KG gegeben werden.

Die gebrauchsfertige Suspension soll unverdünnt vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Zubereitung der Suspension

Zur Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension wird die Flasche mit Granulat kräftig geschüttelt, dann wird frisches Trinkwasser bis zur Füllmarke hinzugefügt und sofort wiederum kräftig geschüttelt. Nach einer kurzen Standzeit wird nochmals Wasser bis zur Füllmarke eingefüllt und nochmals kräftig geschüttelt.

Insgesamt benötigte Wassermenge:
für 25 ml Suspension: 16,25 ml
für 50 ml Suspension: 33,0 ml
für 100 ml Suspension: 67,0 ml

Die weiße bis weiß-gelbliche Suspension ist jetzt gebrauchsfertig. Die Flasche ist vor jeder Entnahme von Suspension gut zu schütteln. Zur korrekten Einnahme der Dosis ist der Packung eine Dosierspritze mit Adapter beigelegt.

Zur Entnahme wird der Adapter fest in den Flaschenhals gedrückt und die Spritze in den Adapter gesteckt. Die Flasche wird auf den Kopf gedreht und die erforderliche Menge Suspension langsam aufgezogen. Zur Entnahme der Spritze aus dem Adapter wird die Flasche wieder in die aufrechte Position gedreht. Beim Verschließen der Flasche verbleibt der Adapter im Flaschenhals.

Nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension ist **Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen** innerhalb von 2 Wochen zu verwenden!

4.3 Gegenanzeigen

Cefixim ist kontraindiziert bei erwiesener Überempfindlichkeit gegen Cefixim, andere

Cephalosporine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Zu Kreuzallergie siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Bei Frühgeborenen und Neugeborenen (0–27 Tage) ist Cefixim kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit allergischer Diathese oder Asthma ist bei der Anwendung von Beta-Laktam-Antibiotika besondere Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten häufiger mit Überempfindlichkeitsreaktionen zu rechnen ist.

Bei Vorliegen schwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²) ist Cefixim mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Nifedipin, ein Calcium-Kanal-Blocker, kann die Bioverfügbarkeit von Cefixim bis zu 70 % erhöhen.

Bei der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika wurde über pseudomembranöse Colitis berichtet. Deshalb ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen es während oder nach der Antibiotika-Therapie zu schweren Durchfällen kommt. Im Fall einer pseudomembranösen Colitis ist Cefixim sofort abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Die Anwendung von Antiperistaltika ist kontraindiziert.

Bei einer Langzeittherapie mit Cefixim in hohen Dosen sind Nierenfunktions- und Leberfunktions- sowie Blutbildkontrollen angezeigt.

Grundsätzlich ist, wie bei jeder länger dauernden Antibiotika-Therapie, auf das vermehrte Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien bzw. Pilze zu achten.

Bei der Kombination von Cefixim mit Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B, Colistin bzw. mit hochdosierten Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) ist die Nierenfunktion wegen der Möglichkeit einer weiteren Einschränkung besonders sorgfältig zu überwachen. Dies gilt besonders für Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion.

Hinweis für Diabetiker:

5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 2,5 g Sucrose (entsprechend 0,21 BE).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Überempfindlichkeit gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika kann eine Kreuzallergie auslösen. Deshalb ist bei Patienten, die nach Anwendung von Penicillin anaphylaktische Reaktionen entwickelt haben, Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Störungen sollte von einer Behandlung mit Cefixim abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet

Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

tet ist. (Hier empfiehlt sich eine parenterale Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum.)

Hinweis:

Infektionen, die nachweislich durch Staphylokokken verursacht sind, dürfen nicht mit Cefixim behandelt werden, da Staphylokokken gegen Cefixim resistent sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von potenziell nephrotoxischen Substanzen (wie Aminoglykosid-Antibiotika, Colistin, Polymyxin und Viomycin) oder stark wirksamen Diuretika (z. B. Ethacrynsäure oder Furosemid) führt zu einem erhöhten Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Gleichzeitige Einnahme von Nifedipin, einem Calcium-Kanal-Blocker, kann die Bioverfügbarkeit von Cefixim bis zu 70 % erhöhen.

Unter der Therapie mit Cefixim kann die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung oraler Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb zusätzliche nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

In Einzelfällen wurde über eine verlängerte Prothrombinzeit mit und ohne Blutung bei gleichzeitiger Einnahme von Cefixim und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ berichtet. In solchen Fällen ist die Kontrolle der Gerinnungsparameter angezeigt.

Erhöhte Carbamazepin-Spiegel wurden bei gleichzeitiger Anwendung mit Cefixim nach Markteinführung berichtet. Um Veränderungen der Carbamazepin-Konzentration im Plasma zu erkennen, kann eine Überwachung des Arzneistoffes hilfreich sein.

Sonstige Wechselwirkungen

Bei der Anwendung von Reduktionsmethoden zur Harnzuckerbestimmung kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Dies tritt nicht auf, wenn enzymatische Methoden angewendet werden.

Unter der Behandlung mit Cephalosporinen kann der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl tierexperimentelle Untersuchungen keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung von Cefixim ergaben, wird aus grundsätzlichen medizinischen Erwägungen empfohlen, vor der Anwendung von Cefixim in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft eine gründliche Nutzen/Risiko-Abwägung vorzunehmen.

Cefixim ist placenta-gängig. Die Konzentrationen im Nabelschnurblut betragen $1/6$ – $1/2$ der mütterlichen Serumkonzentration. In der Muttermilch ließen sich keine Cefixim-Konzentrationen bestimmen. Dennoch sollte Cefixim bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen nicht an stillende Mütter gegeben werden, es sei denn sie verwenden eine Milchpumpe und verwerfen die Muttermilch.

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

Cefixim hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (> 1/10)

Häufig (> 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (> 1/1000, < 1/100)

Selten (> 1/10.000, < 1/1000)

Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfälle)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten:

Wie bei anderen Antibiotika kann es bei einer Langzeitanwendung zu sekundären Superinfektionen kommen, verursacht durch nicht-empfindliche Bakterien oder Pilze.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:

Eosinophilie

Sehr selten:

Blutbildveränderungen wie z. B. Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie oder Thrombozytopenie. Diese Erscheinungen sind jedoch nach Beendigung der Therapie reversibel. Blutgerinnungsstörungen, hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade – bis hin zum anaphylaktischen Schock – wurden nach Einnahme von Cefixim beobachtet, wenn auch seltener als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen können sich äußern als

Gesichtsödem, Zungenschwellung, Kehlkopfschwellung mit Einengung der Atemwege, Herzjagen, Dyspnoe (Atemnot), Blutdruckabfall bis hin zu einem lebensbedrohlichen Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist sofort ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten:

Serumkrankheitsähnliche Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich:

Kopfschmerzen

Selten:

Benommenheit

Sehr selten:

Vorübergehende Hyperaktivität

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Weicher Stuhlgang oder Durchfall

Gelegentlich:

Störungen in Form von Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen.

Selten:

Appetitlosigkeit und Blähungen

Sehr selten:

Pseudomembranöse Colitis

Eine ansteigende Tendenz dieser Nebenwirkungen konnte beobachtet werden, wenn die Tagesdosis auf einmal eingenommen wurde.

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

Reversibler Anstieg der Leberenzyme (Transaminasen, alkalische Phosphatasen) im Serum.

Sehr selten:

Hepatitis und cholestatiche Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Hautausschläge (Erytheme, Exantheme).

Selten:

Pruritus und Entzündung der Schleimhäute.

Sehr selten:

Erythema exsudativum multiforme, Lyell-Syndrom.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

Reversibler Anstieg der Serum-Harnstoffkonzentration.

Sehr selten:

Reversibler Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration, interstitielle Nephritis.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Intoxikationen in strengem Sinne sind unbekannt.

Behandlung einer Intoxikation

Die Behandlung erfolgt durch symptomatische Maßnahmen. Eine Magenspülung kann bei Überdosierung indiziert sein. Durch Häm- oder Peritoneal-Dialyse sind keine relevanten Substanzmengen aus dem Körper eliminierbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

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

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>Enterobacteriaceae</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 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 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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> §
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediär und -resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe von 400 mg Cefixim resultierten 3–4 h nach Applikation mittlere maximale Serumspiegel zwischen 2,5 und 4,9 µg/ml. Nach Gabe von 200 mg Cefixim lagen die mittleren maximalen Serumspiegel zwischen 1,49 und 3,25 µg/ml.

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

Die Serumproteinbindung von Cefixim liegt bei ca. 65%. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2–4 Stunden und ist sowohl von der verabreichten Dosis als auch von der galenischen Formulierung unabhängig.

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 h werden nach oraler Gabe von 200–400 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.

Für folgende weitere Gewebe und Körperflüssigkeiten liegen Konzentrationsbestimmungen vor:

- Tonsillen: 5 h nach Gabe von 4 mg Cefixim/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 Cefixim im Mittel 0,99 µg/g, 8 h nach Gabe von 400 mg Cefixim 1,76 µg/g;
- Mittelohrflüssigkeit: 2–3 h nach Gabe von 2-mal täglich 100 mg Cefixim über mehrere Tage > 1 µg/ml;
- Nebenhöhenschleimhaut: 2–3 h nach Gabe von 200 mg Cefixim 1,2–1,4 µg/g;
- Sputum: nach Gabe von 100 mg Cefixim 0,02–0,05 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 im Allgemeinen toleriert.

Die Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Applikation erbrachten substanzbedingte Effekte im Gastrointestinaltrakt und den Nieren. Cefixim ist wie andere Cephalosporine als potenziell nephrotoxisch einzuschätzen.

Bei 3 Wochen alten Hunden führte die tägliche orale Verabreichung von 400 mg Cefixim/kg KG/Tag über 5 Wochen zu gelegentlichen Nekrosen der Tubulusepithelien der Nieren. Die Non-Toxic-Dose lag in dieser Studie bei 100 mg Cefixim/kg KG/Tag, das entspricht ungefähr der 15fachen therapeuti-

Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

schen Dosis. Bei erwachsenen Hunden wurden nach 14-tägiger intravenöser Gabe von 1 g Cefixim/kg KG/Tag histologische Anzeichen einer Nephrotoxizität festgestellt (Regeneration der Nierentubuli nach vorausgegangenen Nekrosen).

Bei Ratten führte die Gabe von 1 g Cefixim/kg KG/Tag über 1 Jahr 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 Cefixim/kg KG/Tag nach einer oder wenigen parenteralen Gaben ermittelt. Bei einer effektiven Dosis von 12 mg Cefixim/kg KG/Tag ist die therapeutische Breite daher groß.

Untersuchungen an 3 Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergeben. Einflüsse auf die Peri- oder Postnatalentwicklung und die Fertilität bei Ratten wurden nicht beobachtet.

Cefixim ist placentagängig. 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 ausgeschlossen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Sucrose, raffiniert
Sucrose, gepulvert
Xanthangummi
Erdbeer-Aroma (Maltodextrin, Sucrose, Erdbeer-Aroma, Siliciumdioxid, Lecithin)
Natriumbenzoat (E 211)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Zubereitung

14 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren.

Nach Zubereitung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 ml und 100 ml Braunglasflaschen (Typ-III-Glas) mit kindergesichertem PE/PP-Verschluss. PE/PP-Dosierspritze (10 ml)
PE-Spritzenadapter

1 Packung enthält 1 Flasche mit 13,25 g Granulat zur Herstellung von 25 ml Suspension zum Einnehmen

1 Packung enthält 1 Flasche mit 26,5 g Granulat zur Herstellung von 50 ml einer Suspension zum Einnehmen

1 Packung enthält 1 Flasche mit 53,0 g Granulat zur Herstellung von 100 ml einer Suspension zum Einnehmen

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

60409.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

24.11.2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Für *Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* wurde im Jahr 2001 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Cefixim nach Einmalgabe von 10 ml Suspension (= 200 mg Cefixim) *Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [mg/ml]	2,53 ± 0,52	2,61 ± 0,70
t_{max} [h]	4,08 ± 0,95	3,81 ± 0,75
AUC [h × mg/ml]	18,97 ± 4,89	19,48 ± 5,85

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,4 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

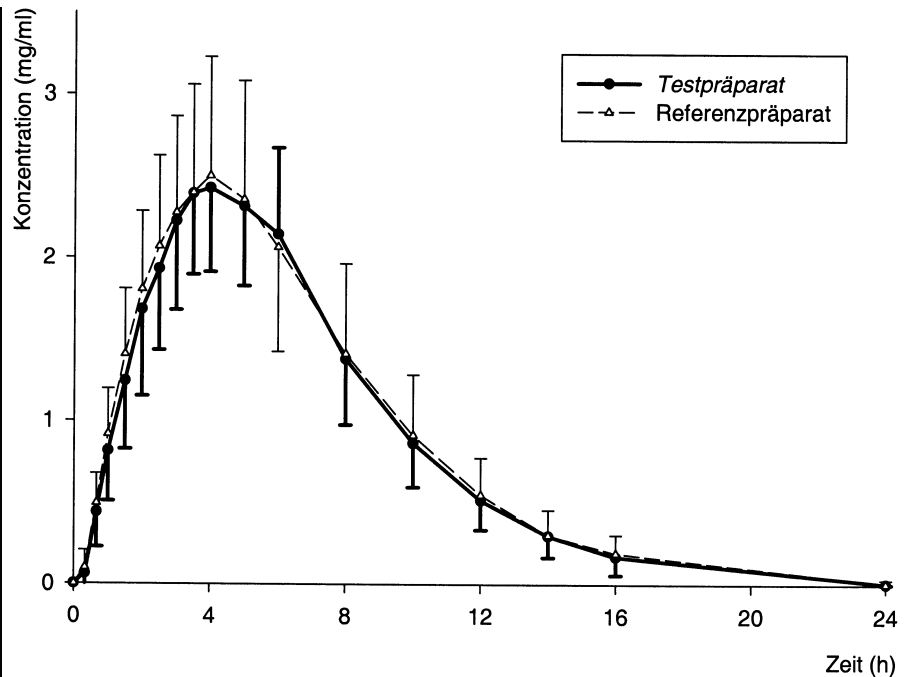


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Cefixim nach Einmalgabe von 10 ml Suspension *Cefixim-CT 100 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* bzw. Referenzpräparat.