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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml rekonstituierte Suspension enthalten 111,9 mg Cefixim-Trihydrat (entsprechend 100 mg Cefixim).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,5 g Saccharose.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefixim ist indiziert zur oralen Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen, sofern sie durch Cefixim-empfindliche Bakterien verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

– akute Verschlechterung einer chronischen Bronchitis
– ambulant erworbene Pneumonie
– Infektionen des Hals-/Nasen-/Ohren-Bereiches (z.B. Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis)
– unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege einschließlich Gonokokken-Urethritis
– unkomplizierte Pyelonephritis

Cefixim sollte nur bei Infektionen angewendet werden, wenn der Verdacht besteht, dass diese durch Bakterien verursacht sind, die bekannterweise oder möglicherweise resistent gegenüber anderen weitverbreiteten Antibiotika sind, oder wenn ein ausbleibender Therapieeffekt ein signifikantes Risiko mit sich bringen würde.
Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene und Jugendliche:
1 x 400 mg (= 20 ml der rekonstituierten Suspension) pro Tag als einmalige Tagesgabe oder
2 x 200 mg (= 10 ml) in einem Abstand von 12 Stunden.
Kinder von 6 Monaten bis 11 Jahre:
8 mg Cefixim/kg Körpergewicht pro Tag:
entweder als Einzeldosis oder zweimal täglich 4 mg/kg Körpergewicht in einem Abstand von 12 Stunden.
Kinder unter 6 Monaten:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefixim bei Kindern jünger als 6 Monate ist nicht bewiesen.
Dosierungsempfehlungen für Dosierspritze (10 ml, Markierung pro 0,5 ml) und Messlöffel (5 ml mit 1,25 und 2,5 ml Einteilung) sind in der Tabelle unten aufgeführt, da Cefixim Hexal entweder mit Dosierspritze oder Messlöffel angeboten wird (siehe Abschnitt 6.5). 1 ml rekonstituierte Suspension enthält 20 mg Cefixim:

		Dosierspritze	***Messlöffel***
Körpergewicht (kg)	***Tagesdosis (mg)***	***Tagesdosis (ml)***	***Tagesdosis (Messlöffel)***
2,5	20	1	1 x ½ (oder 2 x ¼)
5	40	2	
6	48	2,5	
7,5	60	3	1 x 1 (oder 2 x ½)
10	80	4	
12,5	100	5	
15	120	6	1 x 2 (oder 2 x 1)
17,5	140	7	
20	160	8	
22,5	180	9	
25	200	10	
27,5	220	11	1 x 3 (oder 2 x 1½)
30	240	12	
37,5	300	15	
>37,5	400	20	1 x 4 (oder 2 x 2)

Für Jugendliche und Erwachsene ohne Schluckbeschwerden wird die Einnahme von Cefixim Kapseln oder Tabletten empfohlen.
Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Infektionsverlauf. Im Allgemeinen beträgt die Behandlungsdauer mit Antibiotika 7 bis 10 Tage. Es ist zu beachten, dass bei Streptokokkeninfektionen eine Behandlungsdauer von mindestens 10 Tagen erforderlich ist, um Sekundärerkrankungen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) zu vermeiden.

Bei unkomplizierter Pyelonephritis bei Frauen ist eine Behandlungsdauer von 1-3 Tagen häufig ausreichend.
Bei Gonokokkeninfektionen genügt im Allgemeinen eine Einmaldosis von 400 mg Cefixim.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cefixim kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥20 ml/min kann dem üblichen Dosierungsschema gefolgt werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <20 ml/min, wird empfohlen, eine Dosis von 200 mg einmal täglich nicht zu überschreiten.

Dosis und Therapieschema bei Patienten, die sich einer chronischen ambulanten Peritonealdialyse oder Hämodialyse unterziehen müssen, sollten den selben Empfehlungen folgen, wie sie für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <20 ml/min/1,73 m^2 gelten.

Die Datenlage für den Einsatz von Cefixim bei pädiatrischen Patienten und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist unzureichend. Deshalb ist die Anwendung von Cefixim bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten:

Ältere Patienten können die selben Dosen erhalten, wie sie für Erwachsene empfohlen sind. Die Nierenfunktion sollte untersucht und die Dosierung im Falle einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion angepasst werden (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Art der Anwendung

Die gebrauchsfertige Suspension ist unverdünnt vor oder zu einer Mahlzeit einzunehmen.

Für die Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension die Flasche mit dem Granulat zunächst kräftig schütteln; anschließend die Flasche bis zur Markierung mit frischem Trinkwasser auffüllen und die Suspension umgehend erneut kräftig schütteln. Die Suspension für kurze Zeit ruhen lassen, anschließend erneut bis zur Markierung mit Wasser auffüllen und wiederum kräftig schütteln. Die weiße bis hellgelbe Suspension ist nun gebrauchsfertig. Die Flasche ist vor jeder Verabreichung kräftig zu schütteln. Zur genauen Dosierung wird in der Packung ein 5 ml Messlöffel (mit 1,25 und 2,5 ml Graduierung) oder eine 10 ml Dosierspritze mit Adapter mitgeliefert.

Nach der Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension ist Cefixim " Hexal " 100 mg/5 ml -Granulat für orale Suspension innerhalb von 2 Wochen aufzubrauchen!

4.3 Gegenanzeigen

Cefixim ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber Cefixim, anderen Cephalosporin Antibiotika, oder bei bekannter akuter und schwerer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Penicillin oder anderen ß-Laktam-Antibiotika oder Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zum Thema Kreuzallergie siehe Abschnitt 4.4.

Cefixim ist kontraindiziert bei Frühgeborenen und Neugeborenen (0-27 Tage).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere kutane unerwünschte Reaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse, Steven- Johnson Syndrom und Arzneimittelexantheme 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, die hypersensitiv auf andere Arzneimittel reagiert haben, ist Cefixim mit Vorsicht anzuwenden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten angebracht, die bereits allergische Reaktionen auf Penicillin und andere ß-Laktam-Antibiotika gezeigt haben, das 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 Notfallsmaßnahmen eingeleitet werden.

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

Bei Vorliegen schwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min/1,73 m^2) ist Cefixim mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Niereninsuffizienz

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min sollte Cefixim mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Die Datenlage zur Verwendung von Cefixim bei pädiatrischen Patienten und Jugendlichen mit renaler Insuffizienz ist nicht ausreichend, daher ist die Verwendung von Cefixim in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika wurde über pseudomembranöse Kolitis, die in ihrer Ausprägung von leicht bis lebensbedrohlich verlaufen kann, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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, vor allem bei Sekundärerkrankungen, die mit einer verringerten Nierendurchblutung einhergehen (z.B. schwere Infektionen, Sepsis). Dies gilt insbesondere für Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionseinschränkung.
Eine Überempfindlichkeit gegen andere ß-Laktam-Antibiotika kann zu Kreuzallergien führen. Daher ist bei Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion auf Penicillin hatten, Vorsicht geboten.
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.

Warnung für Patienten mit Diabetes, die mit Cefixim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden:

5 ml der gebrauchsfertigen Suspension von Cefixim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten 2,5 g Saccarose (entspricht 0,21 BE).

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 Coombs-Test während der Behandlung mit Cephalosporin-Antibiotika berichtet, deshalb sollte in Erwägung gezogen werden, dass ein positiver Coombs-Test auf das Arzneimittel zurückzuführen ist.
Patienten mit seltenen hereditären Krankheiten wie Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose- Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Einnahme mit:

Potentiell nephrotoxische Substanzen (wie Aminoglykosid-Antibiotika, Colistin, Polymyxin und Viomycin) sowie stark wirkende Diuretika (z.B. Etacrynsäure oder Furosemid) führen zu einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung.
Nifedipin, ein Kalziumkanalblocker, kann die Bioverfügbarkeit von Cefixim um bis zu 70% steigern.
Es gibt Berichte über Einzelfälle, in denen bei Patienten, die gleichzeitig Cefixim und Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ einnahmen, längere Prothrombinzeiten mit und ohne Blutung beobachtet wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Evidenz für die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist unzureichend. Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen von Cefixim.
Cefixim ist plazentagängig. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Anwendung von Cefixim sollte äußerst kritisch geprüft werden, vor allem in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft.

Stillzeit

In der Muttermilch konnten keine Cefiximkonzentrationen nachgewiesen werden. Dennoch sollte Cefixim bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen nicht an stillende Mütter verabreicht werden, bzw. die Mütter sollten für die Dauer der Behandlung eine Brustpumpe verwenden und die Milch entsorgen.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen lieferten keine Hinweise auf eine gestörte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Cefixim hat keinen bzw. einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.
Dennoch kann Cefixim Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8), die die Reaktionsfähigkeit sowie die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100, <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000, <1/100)
Selten	(≥1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(<1/10.000)

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

System-Organklassen	***Häufig (≥1/100, <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)***	***Selten (≥1/10.000, < 1/1.000)***	***Sehr selten (<1/10.000)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und Infestationen			Die langfristige oder wiederholte Anwendung kann zu sekundären Superinfektionen führen, die durch unempfindliche Bakterien oder Pilze verursacht werden.		
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems			Eosinophilie	Veränderungen des Blutbilds wie Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie oder Thrombozytopenie. Blutgerinnungsstörung. Hämolytische Anämie.	Granulotyopenie
Erkrankungen des Immunsystems[1]			Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade – z.B. Flush, Herzklopfen, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, angioneurotisches Ödem. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen können sich äußern als: Gesichtsödem, geschwollene Zunge, Schwellung des inneren Kehlkopfes mit Verengung der Atemwege, Herzrasen, Kurzatmigkeit (Atemnot) sowie Abfall des Blutdrucks, der zu lebensbedrohlich em Schock führt. All diese Vorfälle erfordern eine sofortige medizinische Behandlung.	Anaphylaktischer Schock, Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit, wie z.B. Arthralgie, Arthritis, Gelenksschwellung, Myalgie, Urtikaria	
Erkrankungen des Nervensystems[2]		Kopfschmerzen	Schwindel	vorübergehende Hyperaktivität	Krampfanfälle

Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Weicher Stuhl und Diarrhö	Beschwerden in Form von Magenschmerzen, Verdauungs-störung, Übelkeit, Erbrechen	Appetitlosigkeit, Blähungen	Fälle von pseu-domembranöser Kolitis (siehe Ab-schnitt 4.4)	
Leber- und Gallen-erkrankungen		Reversibler An-stieg der Lebe-renzyme (Transa-minase, alkalische Phosphatase) im Serum		Hepatitis und cho-lestatische Gelb-sucht	Anstieg des Bilirubin
Erkrankungen der Haut und des Un-terhautzellgewe-bes		Hautausschläge (Erytheme, Exantheme)	Pruritus und Entzün-dung der Schleimhäu-te	Erythema exsuda-tivum multiforme, Lyell-Syndrom und Stevens- Johnson – Syndrom[3]	DRESS- Syn-drom
Erkrankungen der Nieren und Harn-wege			Ein vorübergehender Anstieg der Harnstoff-konzentrationen im Serum wurde beo-bachtet.	Anstieg der Krea-tininkonzentratio-nen im Serum, interstitielle Ne-phritis.	Akutes Nieren-versagen ein-schließlich tu-buloinstestinale Nephritis
Allgemeine Er-krankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Mukosaentzündung, Pyrexie, Arzneimittelfieber		

1 Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen können folgende Formen annehmen: Gesichtsödem, geschwollene Zunge, Schwellung des inneren Kehlkopfs mit Behinderung der Atemwege, Herzrasen, Kurzatmigkeit (Atemnot), zu einem lebensbedrohlichen Schock führender Blutdruckabfall. Jedes dieser Symptome erfordert umgehende Behandlung.

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

3 Lyell Syndrom und Stevens-Johnson-Syndrom können zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

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

Symptome einer Überdosierung

Intoxikationen im strengen Sinne sind unbekannt.

Behandlung einer Überdosierung
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

Allgemeine Eigenschaften
Cefixim ist ein orales Cephalosporin-Antibiotikum, dessen Struktur, Bakterienspektrum und ß- Laktamase-Stabilität den parenteralen Cephalosporinen der dritten Generation vom Typ Cefotaxim ähnelt.
Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der dritten Generation
ATC-Code: J01DD08
Wirkmechanismus
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 (PBP3, 1a und 1b). 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 das Level über die minimale hemmende Konzentration steigt.
Resistenzmechanismen
- Inaktivierung der ß-Laktamasen: Cefixim kann von bestimmten ß-Laktamasen hydrolysiert werden, besonders von Extended-Spectrum-ß-Laktamasen (ESLB) von z.B. Escherichia coli oder Klebsiella pneummoniae oder von konstitutiv exprimierten ß-Laktamasen vom Typ AmpK von z.B. Enterobacter cloacae. Der Einsatz von Cefixim bei Infektionen, die von Bakterien mit induzierbaren ß-Laktamasen vom Typ AmpK und in vitro Anfälligkeit gegen Cefixim verursacht wurden, kann das Risiko einer mutagenen Selektion von Bakterien mit konstitutiv exprimierten ß-Laktamasen verursachen.
- verringerte Affinität von PBPs zu Cefixim: Die erworbene Resistenz von Pneumokokken oder anderen Streptokokken Stämmen basiert auf der Modifikation der PBPs nach erfolgter Mutation.
- unzureichende Penetration von Cefixim durch die äußere Zellwand kann bei gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- aktiver Transport von Cefixim aus der Zelle via Efflux-Pumpen.

Partielle und vollständige Kreuzresistenzen zwischen Cefixim und anderen Cephalosporinen bestehen.
Grenzwerte (Breakpoints)
Laut European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Jänner 2015 v5.0) wurde für Cefixim Folgendes festgelegt:
- Haemophilus influenzae[1]: empfindlich ≤ 0,125 mg/L, resistent >0,125 mg/L
- M. catarrhalis: empfindlich ≤ 0,5 mg/L, resistent >1,0 mg/L
- Neisseria gonorrhoe: empfindlich ≤ 0,125 mg/L, resistent >0,125 mg/L
- Enterobacteriaceae: empfindlich ≤ 1,0 mg/L, resistent > 1,0 mg/L (nur für unkomplizierte Infektionen des Harntrakts)
- Nicht-speziesbezogene Grenzwerte: unzureichende Datenlage

[1] Isolate mit MHK Werten über dem empfindlichen Grenzwert sind sehr selten oder wurden bis jetzt nicht berichtet. Die Identifizierung und antimikrobielle Empfindlichkeitstests an einem dieser Isolate muss wiederholt werden und wenn das Ergebnis bestätigt ist, muss das Isolat an ein Referenzlabor geschickt werden. Solange es keine Evidenz für das klinische Ansprechen gibt, dass bestätigte Isolate eine MHK über dem aktuellen Empfindlichkeitsgrenzwert haben, sollten diese als resistent bewertet werden.

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, gram positiv
Streptococcus pyogenes
Aerobier, gram negativ
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis %
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Aerobier, gram positiv
Streptococcus pneumoniae
Aerobier, gram negativ

Citrobacter freundii $
Enterobacter cloacae $
Escherichia coli % &
Klebsiella oxytoca %
Klebsiella pneumoniae %
Morganella morganii $
Serratia marcescens $
Inherent resistente Spezies
Aerobier, gram positiv
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Streptococcus pneumoniae (Penicillin-intermediär und –resistent)
Aerobier, gram negativ
Legionella pneumophila
Pseudomonas aeruginosa
Others
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

$ natürlich intermediär empfindlich
% Betalaktamase-produzierende Stämme mit erweitertem Spektrum (ESBL) sind immer resistent
& Resistenzrate < 10% bei Isolaten von weiblichen Patienten mit unkomplizierte Cystitis, ansonsten ≥ 10%

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der oralen Verabreichung von 400 mg Cefixim wurden 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme mittlere maximale Serumkonzentrationen zwischen 2,5 und 4,9 µg/ml erreicht. Nach der Verabreichung von 200 mg Cefixim betrugen die mittleren maximalen Serumkonzentrationen zwischen 1,49 und 3,25 µg/ml.
Bei Kindern unter 12 Jahren führt eine Gabe von 4 mg Cefixim pro kg Körpergewicht zu Serumkonzentrationen von 1,8 µg/ml und eine Dosis von 8 mg/kg zu Serumkonzentrationen von 3,6 µg/ml.
Die Bindung von Cefixim an Serumproteine beträgt ca. 65%. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2 und 4 Stunden und ist weder von der Dosis noch von der galenischen Formulierung abhängig.
In Blasenflüssigkeit wurden etwas höhere Cefiximkonzentrationen nachgewiesen als im Serum (im Schnitt 133% der entsprechenden Serumkonzentration). Die maximale Konzentration wurde nach 6,7 Stunden und somit später als im Serum erreicht.
Nach einer oralen Gabe von 200 bis 400 mg werden 10 - 20% der Substanz innerhalb von 24 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden; dies entspricht 50 - 55% der absorbierten Wirkstoffmenge.
Eine Einmalgabe von 400 mg Cefixim führt zu Konzentrationen im Harn, die die MHK für relevante Bakterien 24 Stunden lang überschreiten. Es kommt zu hohen Konzentrationen in der Galle.
Folgende Konzentrationen wurden für Gewebe und Körperflüssigkeiten nachgewiesen: Tonsillen 5 Stunden nach der Gabe von 4 mg/kg Körpergewicht (rechts durchschnittlich 0,74 µg/g, links durchschnittlich 0,53 µg/g); Lungengewebe 7,8 Stunden nach der Gabe von 200 mg: durchschnittlich 0,99 µg/g, 8 Stunden nach der Gabe von 400 mg: 1,76 µg/g; Otorrhoe 2 bis 3 Stunden nach der Gabe von 100 mg zweimal täglich über mehrere Tage: >1 µg/ml; Schleimhäute der Nasennebenhöhlen 2 bis 3 Stunden nach der Gabe von 200 mg: 1,2 – 1,4 µg/g; Sputum nach 100 mg: 0,02 bis 0,05 µg / ml.
Es gibt keine Hinweise auf eine Metabolisierung von Cefixim.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe ergaben substanzbedingte Auswirkungen auf das gastrointestinale System und die Nieren. Cefixim ist wie andere Cephalosporine als potentiell nephrotoxisch einzustufen.
Bei drei Wochen alten Hunden führte die orale Gabe von 400 mg/kg Körpergewicht/Tag über 5 Wochen zu gelegentlichen Nekrosen des Tubulusepithels der Nieren. Als nicht-toxische Dosis wurde in dieser Studie 100 mg/kg Körpergewicht/Tag ermittelt, was in etwa der 15-fachen therapeutischen Dosis entspricht. Bei erwachsenen Hunden wurden nach einer 14-tägigen intravenösen Verabreichung von 1 g Cefixim pro kg Körpergewicht/Tag histologische Anzeichen von Nephrotoxizität beobachtet (Regeneration von Nierentubuli nach vorheriger Nekrose).
Bei Ratten führte die Verabreichung von 1 g/kg Körpergewicht/Tag über ein Jahr zu einer chronischen Nephropathie mit erhöhtem Nierengewicht und Proteinurie. Der einzige weitere beschriebene Befund ist eine für Antibiotika typische Vergrößerung des Caecums.
Bei Kaninchen zeigte Cefixim schon in geringen Dosen toxische Wirkung. Sie äußerte sich hauptsächlich in einer Schädigung der artenspezifischen grampositiven Darmflora.
Für Ratten und Kaninchen wurde für eine toxische Wirkung auf die proximalen Nierentubuli nach einer bzw. nur wenigen parenteralen Anwendungen eine Schwellendosis von ca. 500 mg/kg Körpergewicht/Tag festge-

legt. Bei einer effektiven Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht/Tag wird ein breites therapeutisches Spektrum erreicht.
Studien an drei Tierarten (Ratten, Mäuse und Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Ein Einfluss auf die perinatale oder postnatale Entwicklung und Fertilität bei Ratten wurde nicht festgestellt.
Cefixim passiert die Plazentaschranke. Die Konzentrationen im Nabelschnurblut variierten zwischen 1/6 und 1/2 der mütterlichen Serumkonzentrationen. In der Muttermilch konnten keine Cefiximkonzentrationen nachgewiesen werden.
Zur Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.
Mehrere in vitro und in vivo Mutagenitätstests waren negativ. Eine mutagene Wirkung von Cefixim beim Menschen kann somit verlässlich ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose, raffiniert
Saccharose gepulvert
Xanthangummi
Erdbeeraroma (Maltodextrin, Saccharose, Erdbeeraroma, Siliciumdioxid, Lecithin)
Natriumbenzoat E 211

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:	2 Jahre.
Rekonstituierte Suspension:	14 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Nicht über 25° C lagern.
Im Originalbehältnis aufbewahren.
Rekonstituierte Suspension: Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 ml und 100 ml Braunglasflaschen (Glastyp III) mit kindersicherem Polyethylen/Polypropylen-Schraubverschluss (drücken + drehen) und ein 5 ml Messlöffel oder eine 10 ml Dosierspritze mit Adapter.
Der Messlöffel mit Markierungen bei 1,25 ml, 2,5 ml und 5,0 ml ist aus Polypropylen. Die 10 ml Dosierspritze und der Adapter bestehen aus Polyethylen und Polypropylen.

Packungsgrößen:

60 ml Glasflasche mit 13,25 g Granulat für 25 ml orale Suspension.
60 ml Glasflasche mit 26,5 g Granulat für 50 ml orale Suspension.
60 ml Glasflasche mit 31,8 g Granulat für 60 ml orale Suspension.
100 ml Glasflasche mit 53,0 g Granulat für 100 ml orale Suspension.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–25255

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Februar 2004 / 19. Februar 2009

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.