

## **FACHINFORMATION**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cefixim Aristo 400 mg Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Cefixim (Ph.Eur.) (entsprechend 400 mg Cefixim).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe, die Länge beträgt etwa 20,2 mm und die Breite etwa 9,6 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Cefixim Aristo wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 12$  Jahre zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Cefixim-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Akute Otitis media
- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute bakterielle Pharyngitis
- Akute Exazerbation von chronischer Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- Unkomplizierte akute Gonorrhö

Cefixim sollte nur bei Infektionen angewendet werden, von deren Erregern bekannt ist oder vermutet wird, dass sie gegenüber anderen üblicherweise angewendeten Antibiotika resistent sind.

Die offiziellen Leitlinien zur sachgemäßen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Cefixim Aristo wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 12$  Jahre (oder über 50 kg Körpergewicht).

### Dosierung

Die übliche empfohlene Dosis beträgt:

*Erwachsene und Jugendliche  $\geq 12$  Jahre (oder über 50 kg Körpergewicht)*

Die empfohlene Dosis von Cefixim Aristo beträgt 400 mg Cefixim täglich als Einzeldosis oder aufgeteilt in zwei gleiche Dosen von 200 mg Cefixim alle 12 Stunden.

Gewöhnlich dauert ein Behandlungszyklus 7 Tage. Der Zyklus kann bei Bedarf auf bis zu 14 Tage verlängert werden.

- 400 mg (in 1 bis 2 Dosen) 7 bis 10 Tage bei akuter Otitis media und akuter bakterieller Pharyngitis
- 400 mg (als Einzeldosis) 1 Tag bei unkomplizierter Gonorrhö

Es sind die lokal geltenden Behandlungsleitlinien einzuhalten.

### *Ältere Patienten*

Dieselbe Dosis wie für Erwachsene mit Ausnahme von Fällen schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe unten).

### *Nierenfunktionsstörung*

Das Arzneimittel kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $\geq 20$  ml/min ist eine Dosisänderung nicht mit einem Nutzen verbunden, und das übliche Dosierungsschema kann eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 20$  ml/min wird empfohlen, eine Dosis von 200 mg täglich nicht zu überschreiten.

Bei Patienten unter ständiger ambulanter Peritonealdialyse oder Hämodialyse sollten Dosis und Dosierungsschema denselben Empfehlungen wie für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 20$  ml/min folgen. Cefixim ist mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse nicht dialysierbar.

Für die Anwendung von Cefixim bei Kindern und Jugendlichen mit Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Cefixim bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine längere Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Cefixim-Konzentration beobachtet. Eine Dosierungsänderung ist bei diesen Patienten jedoch nicht erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Cefixim Aristo ist nicht zur Anwendung bei Kindern  $< 12$  Jahren (oder einem Körpergewicht von weniger als 50 kg) bestimmt. Die Verfügbarkeit anderer Darreichungsformen sollte überprüft werden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder ein Antibiotikum aus der Cephalosporin-Gruppe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei der Entscheidung für die Anwendung von Cefixim zur Behandlung eines Patienten sollte individuell

abgewogen werden, ob die Anwendung eines oral angewendeten Cephalosporins der dritten Generation angemessen ist. Insbesondere muss dabei die Art der Infektion und das Risiko der Selektion resistenter Bakterien in Betracht gezogen werden.

Bei Anwendung von Cefixim Aristo während der Schwangerschaft und Stillzeit ist Vorsicht geboten, die Gegenanzeige der Überempfindlichkeit gegen Cefixim oder einen der sonstigen Bestandteile ist zu beachten; die reduzierte Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist zu beachten.

Vorsicht ist bei der Anwendung von Cephalosporinen bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Penicilline geboten, da es Hinweise auf eine Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Cephalosporinen gibt. Schwere Reaktionen (auch anaphylaktische Reaktionen) sind bei beiden Substanzklassen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden Fälle schwerer Hautreaktionen auf Cefixim gemeldet, darunter toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Sollte eine schwere Hautreaktion auftreten, muss Cefixim sofort abgesetzt werden, und es sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Wie andere Cephalosporine kann auch Cefixim eine akute Niereninsuffizienz, einschließlich interstitieller Nephritis, auslösen. Bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz muss Cefixim abgesetzt werden, und es sind geeignete Therapiemaßnahmen zu ergreifen.

Die länger dauernde Anwendung von Cefixim kann eine Überbesiedelung mit unempfindlichen Organismen zur Folge haben. Die Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika verändert die normale Darmflora des Dickdarms und kann einer Besiedlung mit *Clostridioides difficile* zur Folge haben. Studien haben gezeigt, dass das von *C. difficile* produzierte Toxin die Hauptursache der Antibiotika-assoziierten Diarrhö ist. Pseudomembranöse Kolitis tritt in Verbindung mit der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika (einschließlich Makrolide, halbsynthetische Penicilline, Lincosamide und Cephalosporine, darunter Cefixim) auf; aus diesem Grund muss die Diagnose der pseudomembranösen Kolitis bei Patienten, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Antibiotika eine schwere Diarrhö entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Einige Patienten litten an lebensbedrohlicher, schwerer Diarrhö aufgrund einer pseudomembranösen Kolitis, die sich während oder nach der Anwendung von Cefixim entwickelt hat; dies muss in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Verdachtsfall muss die Anwendung von Cefixim beendet und geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Möglicherweise sind endoskopische Verfahren zur Untersuchung des Verdauungstrakts (Sigmoidoskopie) oder bakteriologische Verfahren erforderlich. Sekundäre Behandlungsmaßnahmen umfassen Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Proteinersatz. Bleibt eine Besserung der Kolitis nach Absetzen des Arzneimittels aus oder kommt es zu einer Verschlimmerung der Symptome, ist eine Behandlung mit oral angewendetem Vancomycin angezeigt; dieses Antibiotikum ist das Mittel der Wahl bei pseudomembranöser Kolitis, die durch *C. difficile* verursacht wird. Andere mögliche Ursachen einer Kolitis sind auszuschließen. Die Anwendung von Arzneimitteln zur Hemmung der Darmperistaltik ist kontraindiziert.

Schwerwiegende Fälle von hämolytischer Anämie, einschließlich Todesfällen, wurden bei Patienten berichtet, die Antibiotika der Cephalosporin-Gruppe erhalten haben (Klasseneffekt). Das erneute Auftreten von hämolytischer Anämie nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Cephalosporinen bei einem Patienten mit hämolytischer Anämie unter Cephalosporin (darunter Cefixim) in der Vorgeschichte wurde ebenfalls berichtet. Wenn ein Patient während der Einnahme von Cefixim eine Anämie entwickelt, ist die Diagnose einer Cephalosporin-assoziierten Anämie in Erwägung zu ziehen und die Behandlung mit Cefixim zu unterbrechen, bis die Ursache der Anämie abgeklärt ist (siehe Abschnitt 4.8).

Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefixim, fördern bei Patienten das Risiko einer Enzephalopathie (die mit Krampfanfällen, Verwirrtheit, Schwierigkeiten wach zu bleiben oder

Bewegungsstörungen einhergehen kann), insbesondere bei Überdosierung oder Nierenfunktionsstörungen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Möglichkeit einer Kreuzreaktivität muss bei Patienten, die gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika allergisch sind, in Betracht gezogen werden.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Cefixim Aristo bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Cefixim Aristo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Arzneimittelwirkungen

Antazida wirken sich nicht auf die Resorption von Cefixim aus. Arzneimittel zur Hemmung der tubulären Rückresorption wie Probenecid können die Ausscheidung von Cefixim über die Harnwege erschweren und zu einer Erhöhung der  $C_{\max}$ - und  $AUC_{24}$ -Werte führen.

Die gleichzeitige Anwendung von potenziell nierenschädigenden Substanzen (beispielsweise Glycosamide, Colistin, Polymyxin und Viomycin) und stark wirksamen Diuretika (z. B. Etacrynsäure oder Furosemid) induzieren ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Der Calciumkanalblocker Nifedipin kann die Bioverfügbarkeit von Cefixim um bis zu 70 % steigern.

Die Anwendung von Cefixim kann die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinträchtigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, zusätzlich nicht hormonelle Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen.

Bei einigen Patienten unter Antibiotikabehandlung wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit beobachtet (insbesondere bei Anwendung von Fluorchinolonen, Makroliden, Cyclinen, Cotrimoxazol und bestimmten Cephalosporinen). Aus diesem Grund ist bei Anwendung von Cefixim bei Patienten unter antikoagulativer Therapie Vorsicht geboten, und häufigere Kontrollen der INR (International Normalized Ratio) sollten in Erwägung gezogen werden.

#### Wechselwirkungen mit Labortests

Bei der Untersuchung auf Ketonkörper im Urin können falsch positive Testergebnisse auftreten (bei Verwendung der Nitroprussidreaktion, nicht aber bei Verwendung von Nitroferricyanid).

Bei Harnzuckerbestimmungen kann die Verwendung von kupferbasierten Reagenzien zu falschpositiven Ergebnissen führen, nicht jedoch bei Tests auf der Basis enzymatischer Glukoseoxidase-Reaktionen. Ein falsch positives Ergebnis bei einem Coombs-Test wurde berichtet, was auf Cephalosporine im Allgemeinen zutrifft.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cefixim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cefixim Aristo während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cefixim aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist..

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cefixim in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien mit Ratten haben gezeigt, dass Cefixim in die Muttermilch von Ratten übergeht. Ein Risiko für das

Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cefixim Aristo verzichtet werden soll / die Behandlung mit Cefixim Aristo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Treten beim Säugling während der Stillzeit Durchfall oder eine Candidose auf, sollte die Mutter während der Behandlung auf das Stillen verzichten oder die Behandlung mit Cefixim sollte abgebrochen werden.

#### Fertilität

Die Wirkung von Cefixim auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Studien zur Reproduktion bei Tieren geben keinen Hinweis auf eine schädigende Wirkung im Hinblick auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3)

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

Cefixim Aristo hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bei Nebenwirkungen wie z. B. Enzephalopathie (die zu Krampfanfällen, Verwirrtheit, Bewusstseinsbeeinträchtigung oder Bewegungsstörungen führen kann) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9) darf der Patient kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden Nebenwirkungen (gemäß den klinischen Studienergebnissen) nach absteigendem Schweregrad aufgelistet.

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar sind.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10\,000$ )
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| MedDRA-Systemorganklasse                     | Nebenwirkung                                                                                                                  | Häufigkeit  |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen      | Superinfektionen mit Bakterien oder Pilzen                                                                                    | Selten      |
|                                              | Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)                                                                         | Sehr selten |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Eosinophilie                                                                                                                  | Selten      |
|                                              | Hämolytische Anämie (siehe Abschnitt 4.4)<br>Thrombozytose<br>Thrombozytopenie<br>Leukopenie<br>Neutropenie<br>Agranulozytose | Sehr selten |
| Erkrankungen des Immunsystems                | Überempfindlichkeitsreaktionen                                                                                                | Selten      |
|                                              | Anaphylaktischer Schock, Serumkrankheit-ähnliche                                                                              | Sehr selten |

|                                                              |                                                                                                            |              |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                              | Reaktion                                                                                                   |              |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | Anorexie                                                                                                   | Selten       |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Kopfschmerzen<br>Krampfanfälle                                                                             | Gelegentlich |
|                                                              | Schwindel<br>Psychomotorische Hyperaktivität                                                               | Selten       |
|                                                              | Enzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4)                                                                      | Sehr selten  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4)                                                                              | Häufig       |
|                                                              | Bauchschmerzen,<br>Übelkeit,<br>Erbrechen<br>Flatulenz                                                     | Gelegentlich |
|                                                              | Dyspepsie                                                                                                  | Selten       |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | Hepatitis,<br>Ikterus                                                                                      | Selten       |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes               | Hautausschlag                                                                                              | Gelegentlich |
|                                                              | Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                    | Selten       |
|                                                              | Erythema multiforme<br>Pruritus<br>Stevens-Johnson-Syndrom<br>Toxische epidermale Nekrolyse<br>Nesselsucht | Sehr selten  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Interstitielle Nephritis                                                                                   | Sehr selten  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schleimhautentzündung,<br>Fieber                                                                           | Selten       |
| Untersuchungen                                               | Anstieg der Leberenzyme im Serum (Transaminasen, Alkalische Phosphatase)                                   | Gelegentlich |
|                                                              | Anstieg des Serumharnstoffs                                                                                | Selten       |
|                                                              | Anstieg des Serumkreatinins                                                                                | Sehr selten  |

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Angaben zu Fällen einer Überdosierung vor. Dosen von 2 g haben bei gesunden Erwachsenen mäßige gastrointestinale Wirkungen von der Art verursacht, wie sie in therapeutischen Dosen beobachtet werden.

Im Fall einer akuten Intoxikation ist mit Diarrhö, Erbrechen und Bauchschmerzen zu rechnen.

Ein spezielles Antidot gibt es nicht. Es kann eine Magenspülung durchgeführt werden, wenn die Einnahme weniger als 2 Stunden zurückliegt. Außerdem sollte dem Patienten Flüssigkeit zugeführt und der Elektrolythaushalt bei Bedarf ausgeglichen werden.

Bei Peritonealdialyse und Hämodialyse werden keine klinisch signifikanten Mengen des Antibiotikums aus dem Blutkreislauf entfernt.

Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefixim, erhöhen bei Patienten das Risiko einer Enzephalopathie. Dies gilt insbesondere bei Überdosierung oder Nierenfunktionsstörungen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Cephalosporine der 3. Generation,

ATC-Code: J01DD08

#### Wirkmechanismus

Wie bei anderen Cephalosporinen beruht der Wirkmechanismus von Cefixim auf der Hemmung der bakteriellen Zellwand-Biosynthese (während der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBP) wie beispielsweise der Transpeptidasen. Cefixim verfügt *in vitro* über eine bakterizide Aktivität gegenüber vielen Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien und eine hohe Stabilität gegenüber vielen klinisch relevanten Beta-Laktamasen.

#### Pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Wirkungen

Die Zeitdauer (T), in der die Plasmakonzentration von Cefixim über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) der Mikroorganismen liegt, korreliert in PK/PD-Studien nachweislich besonders gut mit der Wirksamkeit. Dies lässt den Schluss zu, dass das beste therapeutische Ansprechen dann beobachtet werden kann, wenn  $T > MHK$  mindestens 40–50 % des Intervalls zwischen den einzelnen Anwendungen beträgt.

#### Resistenzmechanismus

Die bakterielle Resistenz gegen Cefixim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Beta-Laktamasen, die durch Induktion oder genetische Repression in Gram-negativen Bakterien exprimiert werden;
- Reduzierte Affinität von Penicillin-bindenden Proteine gegenüber Cefixim;
- Unzureichende Penetration durch die äußere Membran bestimmter Gram-negativer Bakterien;
- Expression von Effluxpumpen, die Cefixim aktiv aus der Zelle transportieren.

Es können mehrere dieser Resistenzmechanismen in einer einzigen Bakterienzelle nebeneinander existieren. Je nach den vorhandenen Mechanismen können Bakterien Kreuzresistenzen gegenüber verschiedenen oder allen anderen Beta-Laktamen oder anderen Antibiotikaklassen entwickeln.

#### Grenzwerte

Folgende Grenzwerte wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Cefixim festgelegt (Version 13.1; 2023-06-29):

| Erreger                                                          | Empfindlich [mg/l] | Resistent [mg/l] |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                    | $\leq 0,125$       | $> 0,125$        |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                     | $\leq 0,5$         | $> 0,5$          |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                     | $\leq 0,125$       | $> 0,125$        |
| <i>Enterobacterales</i> (nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen) | $\leq 1^1$         | $> 1^1$          |

<sup>1</sup> Mit den Cephalosporin-Grenzwerten für Enterobacterales werden alle klinisch bedeutsamen Resistenzmechanismen (einschließlich ESBL und Plasmid-vermittelte AmpC) erfasst. Einige Isolate, die Beta-Laktamasen produzieren, sind bei diesen Grenzwerten empfindlich für Cephalosporine der 3. oder 4. Generation und sollten als getestet angegeben werden, d. h. das Vorhandensein oder Fehlen eines ESBL hat für sich genommen keine Auswirkungen auf die Kategorisierung der Empfindlichkeit. Die Erfassung und Charakterisierung von ESBL wird im Hinblick auf Zwecke im Zusammenhang mit der öffentlichen Gesundheit und Infektionskontrolle empfohlen.

Die Prävalenz von Resistenzen kann geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen sollten für einzelne Spezies Informationen zur lokalen Resistenzsituation eingeholt werden. Bei Bedarf sollte Expertenrat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen den Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Infektionsarten in Frage stellt.

|                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Empfindliche Spezies</b>                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Gram-positive Aerobier</b><br><i>Streptococcus pyogenes</i>                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gram-negative Aerobier</b><br><i>Citrobacter koseri</i> <sup>°</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i><br><i>Proteus mirabilis</i> <sup>°</sup> %                                     |
| <b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können</b>                                                                                                                                                                           |
| <b>Gram-positive Aerobier</b><br><i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                                                                                                                                        |
| <b>Gram-negative Aerobier</b><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i> % &<br><i>Klebsiella oxytoca</i> %<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> %<br><i>Morganella morganii</i><br><i>Serratia marcescens</i> |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Gram-positive Aerobier</b><br><i>Enterococcus spp.</i><br><i>Staphylococcus spp.</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermediär und resistent gegen Penicillin)                                                                                 |
| <b>Gram-negative Aerobier</b><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                                                                                         |
| <b>Andere Mikroorganismen</b><br><i>Chlamydia spp.</i><br><i>Chlamydophila spp.</i><br><i>Mycoplasma spp.</i>                                                                                                                                           |

<sup>°</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen waren keine aktuellen Daten verfügbar. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

% ESBL-bildende Isolate sind immer resistent

& Bei Isolaten von Patienten mit unkomplizierter Zystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %, ansonsten ≥ 10 %.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption



Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg beträgt die maximale Serumkonzentration ( $C_{\max}$ ) im Durchschnitt 3 Mikrogramm/ml und wird innerhalb von ca. 3 bis 4 Stunden ( $T_{\max}$ ) erreicht.

Nach der Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg ist die maximale Serumkonzentration höher (3,4 bis 5 Mikrogramm/l); dieser Anstieg ist nicht direkt proportional zum Anstieg der Dosis.

Nach der wiederholten Anwendung von Dosen zu 400 mg/Tag, eingenommen als Einzeldosen oder in 2 Dosen über den Zeitraum von zwei Wochen, waren Serumkonzentrationen und Bioverfügbarkeit unverändert, was darauf hindeutet, dass es zu keiner Akkumulation des Wirkstoffs kommt.

Die Bioverfügbarkeit von Cefixim beträgt etwa 50 % bei einer Dosis von 200 mg. Die Zufuhr von Nahrung hat darauf keinen Einfluss. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration wird jedoch um etwa eine Stunde verzögert.

#### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei etwa 15 Litern. Bei Tieren geht Cefixim in die meisten der untersuchten Gewebearten über, mit Ausnahme des Gehirns. Beim Menschen betragen die Konzentrationen in der Lunge nach Einnahme von 200 mg mit einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden 4 und 8 Stunden nach der letzten Dosis etwa 1 µg/g Gewebe. Diese Konzentrationen sind damit höher als die  $MHK_{90}$  bei empfindlichen Bakterien, die für Lungenentzündungen verantwortlich sind.

#### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Cefixim ( $T_{1/2}$ ) beträgt 3 bis 4 Stunden (Durchschnitt: 3,3 Stunden). Der Wirkstoff wird unverändert über die Nieren ausgeschieden (16 bis 20 % der eingenommenen Dosis); außerhalb der Nieren erfolgt die Elimination weitgehend biliär (25 %).

Weder bei Tieren noch beim Menschen wurden Metabolite im Serum oder Urin nachgewiesen.

Die Bindung an Serumproteine liegt bei etwa 70 % und erfolgt unabhängig von der Konzentration hauptsächlich an Albumin (in therapeutischen Dosen).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefixim verändern sich minimal bei älteren Patienten. Eine Dosisreduzierung ist aufgrund des geringen Anstiegs der maximalen Serumkonzentration und Bioverfügbarkeit und des geringen Rückgangs der ausgeschiedenen Menge (15 bis 25 %) bei dieser Population nicht erforderlich.

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist die Elimination verlangsamt ( $T_{1/2}$  = 6,4 Stunden), eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) muss aufgrund des Anstiegs der Eliminationshalbwertszeit im Plasma und der maximalen Serumkonzentrationen bei Erwachsenen die tägliche Dosis von 400 mg auf 200 mg täglich reduziert werden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kleinkindern wurde eine längere Halbwertszeit, höhere  $AUC_{24}$  und höhere Ausscheidung im Urin beobachtet als bei älteren Kindern, bei denen die pharmakokinetischen Parameter mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien mit Nagern und Hunden haben gezeigt, dass Cefixim in Einzeldosen oder nach wiederholter Gabe keine toxischen Wirkungen entfaltet. Es wurden keine mutagenen oder klastogenen Eigenschaften festgestellt. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität mit Cefixim an drei Spezies (Ratten,

Mäuse, Kaninchen) ergeben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die peri- und postnatale Entwicklung und die Fertilität beobachtet. Eine langfristige karzinogene Wirkung wurde nicht untersucht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Calciumhydrogenphosphat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug:

Dünnflüssiges Paraffin  
Hypromellose  
Natriumdodecylsulfat  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC//Al-Blisterpackungen in einem Umkarton.  
Packungsgrößen: 5, 7, 8 oder 10 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8-10  
13435 Berlin  
Deutschland  
Tel.: +49 30 71094-4200

Fax: + 49 30 71094-4250

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7005895.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

27. März 2024

**10. STAND DER INFORMATION**

04.2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig