

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Cefpodoxim-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten****Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Cefpodoxim-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Cefpodoxim (als Cefpodoximproxetil).

Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Cefpodoxim (als Cefpodoximproxetil).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Cefpodoxim-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

Weiße bis gelbliche, runde Filmtablette

Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten

Weiße bis gelbliche Oblong-Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Cefpodoxim-ratiopharm® ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen, die durch Cefpodoxim-empfindliche Erreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind.

Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich:

- Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis

Infektionen der Atemwege:

- akute bakterielle Bronchitis
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis
- bakterielle Pneumonie

Infektionen der Harnwege:

- Infektionen der oberen Harnwege (Nierenbeckenentzündung)
- Infektionen der unteren Harnwege (unkomplizierte Blasenentzündung der Frau)

Gonorrhoe

- akute gonorrhoische Urethritis des Mannes
- akute, unkomplizierte Gonokokkeninfektion der Frau

Infektionen der Haut und Weichteile

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von **Cefpodoxim-ratiopharm®** zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren erhalten in Abhängigkeit von der Art der Er-

**Tabelle 1: Dosierung von Cefpodoxim-ratiopharm®
Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren**

Art der Erkrankung	mg Cefpodoxim alle 12 Stunden	Entspricht mg Cefpodoxim pro Tag
Tonsillitis, Pharyngitis	100 mg	200 mg
Sinusitis	200 mg	400 mg
Akute Bronchitis, auch Exazerbation einer chronischen Bronchitis	200 mg	400 mg
Bakterielle Pneumonie	200 mg	400 mg
Infektionen der oberen Harnwege (Pyelonephritis)	200 mg	400 mg
Infektionen der unteren Harnwege (unkomplizierte Cystitis der Frau)	100 mg	200 mg
Infektionen der Haut und Weichteile	200 mg	400 mg

krankung im Allgemeinen alle 12 Stunden 100 mg bzw. 200 mg Cefpodoxim. Die Tageshöchstdosis beträgt 400 mg Cefpodoxim (siehe Tabelle 1).

Zur Behandlung der gonorrhoischen Urethritis des Mannes und der akuten, unkomplizierten Gonokokkeninfektion der Frau genügt die Einmalgabe von 200 mg Cefpodoxim. Der Behandlungserfolg sollte durch eine kulturelle Kontrolle 3–4 Tage nach Behandlungsende überprüft werden.

Dosierung für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion:

In Abhängigkeit von der Art der Erkrankung erhalten

- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10–40 ml/min/1,73 m² die entsprechende Einzeldosis alle 24 Stunden, d.h. 100 mg bzw. 200 mg Cefpodoxim alle 24 Stunden.
- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min/1,73 m² die entsprechende Einzeldosis alle 48 Stunden, d.h. 100 mg bzw. 200 mg Cefpodoxim alle 48 Stunden.
- Hämodialyse-Patienten die entsprechende Einzeldosis nach jeder Dialyse, d.h. 100 mg bzw. 200 mg Cefpodoxim nach jeder Dialyse.

Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

Bei *Patienten mit Leberfunktionsstörungen* und bei *älteren Patienten* mit normaler Nierenfunktion ist eine Änderung der Dosierung nicht notwendig.

Art der Anwendung

Cefpodoxim-ratiopharm® sollten unverkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da der Wirkstoff dann am besten vom Körper aufgenommen wird.

Die jeweilige Einzeldosis von **Cefpodoxim-ratiopharm®** sollte im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. Eine Ausnahme bilden Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe „Dosierung für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise 5–10 Tage, außer bei der Behand-

lung der akuten unkomplizierten Gonorrhoe (Einmalgabe).

Bei der Behandlung von Infektionen durch *Streptococcus pyogenes* ist eine Therapie-dauer von 10 Tagen angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika (mögliche Kreuzallergie beachten).

Mit besonderer Vorsicht sollte **Cefpodoxim-ratiopharm®** bei Personen angewendet werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

Bei Magen-Darmstörungen, die mit Erbrechen und Durchfall einhergehen, ist vor der oralen Applikation von **Cefpodoxim-ratiopharm®** abzuraten, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist.

Bei lang andauernder Anwendung von Cefpodoxim könnten – wie bei allen anderen Antibiotika – Superinfektionen mit Pilzen (z.B. Candida) und Symptome von Vitamin-K-Defizit (Hämorrhagien) oder Vitamin-B-Defizit (Stomatitis, Glossitis, Neuritis, Anorexie etc.) auftreten.

Pseudomembranöse Enterocolitis:

Treten während oder in den ersten Wochen nach Behandlung mit **Cefpodoxim-ratiopharm®** schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Enterocolitis, meist ausgelöst durch *Clostridium difficile*, zu denken.

Hier ist in Abhängigkeit von der Indikation die Therapie mit **Cefpodoxim-ratiopharm®** zu beenden und eine angemessene Behandlung einzuleiten (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei einer Kreatinin-Clearance über 40 ml/min ist eine Änderung der Dosierung für Er-

wachsene nicht notwendig. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min und bei Hämodialyse-Patienten ist bei Erwachsenen eine Reduktion der Tagesdosis und eine Verlängerung des Dosisintervalls erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Cefpodoxim-ratiopharm®** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida und H₂-Rezeptorenblocker
Bei gleichzeitiger Gabe von Präparaten, die den pH-Wert im Magen erhöhen, wird beim nüchternen Probanden die Bioverfügbarkeit von Cefpodoxim um ca. 30 % vermindert. Folglich sollten Antazida und H₂-Rezeptorenblocker 2–3 Stunden vor oder nach **Cefpodoxim-ratiopharm®** eingenommen werden.

Hochdosierte Behandlung mit parenteral verabreichten Cephalosporinen
Bei hochdosierter Behandlung mit parenteral verabreichten Cephalosporinen und gleichzeitiger Gabe von stark wirkenden Saluretika (z. B. Furosemid) oder potentiell nephrotoxischen Präparaten (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika) kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht ausgeschlossen werden.

sen werden. Pharmakologische Daten und klinische Erfahrungen zeigen allerdings, dass dieses mit den oral anzuwendenden **Cefpodoxim-ratiopharm®** in der empfohlenen Dosierung unwahrscheinlich ist.

Bakteriostatisch wirkende Antibiotika
Cefpodoxim-ratiopharm® sollte möglichst nicht mit bakteriostatisch wirkenden Antibiotika (wie z. B. Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfonamide oder Tetracycline) kombiniert werden, da die Wirkung von **Cefpodoxim-ratiopharm®** vermindert werden kann.

Einfluss auf klinisch-chemische Parameter

Unter der Behandlung mit Cephalosporinen können der Coombs-Test und nicht-enzymatische Methoden zur Bestimmung von Glucose im Harn falsch-positive Ergebnisse zeigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Cefpodoxim liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor. Bei Ratten wurde für Cefpodoxim ein Plazentaübergang nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf reproduktionstoxische Wirkungen schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte **Cefpodoxim-ratiopharm®** während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons, nur nach einer sorgfältigen Nutzen-/

Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

Stillzeit
Cefpodoxim wird in die Muttermilch ausgeschieden. Beim gestillten Säugling können Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute auftreten, weshalb das Stillen während der Behandlung mit **Cefpodoxim-ratiopharm®** unterbrochen werden sollte. Es sollte die Möglichkeit einer Sensibilisierung berücksichtigt werden.

Fertilität
Unterwünschte Wirkungen auf die Fertilität oder Reproduktion bei Ratten wurden bei Dosen bis zu 100 mg/kg (etwa das doppelte der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen auf der Basis mg/m² Körperoberfläche) nicht beobachtet.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat **Cefpodoxim-ratiopharm®** im Allgemeinen keinen Einfluss auf Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Selten können allerdings Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall oder Schwindelzustände zu Risiken bei der Ausübung der genannten Tätigkeiten führen.

4.8 Nebenwirkungen

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde berichtet. Sie sind nach Organsystemen und Häufigkeit geordnet.
Siehe Tabelle

Organklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Sehr selten < 1/10.000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Hämolytische Anämien	Blutbildveränderungen (Thrombozytose, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, erniedrigte Hämoglobinwerte). Diese Veränderungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel. Anstieg von harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin und Harnstoff) im Serum
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen in Form von Hautveränderungen mit und ohne Juckreiz (z. B. Erythem, Exanthem, Urtikaria, Purpura)		Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom. In diesen Fällen ist das Medikament sofort abzusetzen. Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade, z. B. Angioödem, Bronchospasmus bis zum lebensbedrohlichen Schock. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern entsprechende Notfallmaßnahmen.
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Tinnitus, Parästhesien, Schwindel	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Störungen in Form von Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blähungen oder Durchfall		Akute Pankreatitis Pseudomembranöse Enterocolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin als Zeichen einer (z. B. cholestatischen) Leberzellschädigung	Akute Hepatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Akute Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwächezustände wie Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein (Malaise)	

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

Erkenntnisse zu Überdosierungen mit Mengen über 1.000 mg beim Menschen liegen nicht vor. In wenigen Fällen sind Überdosierungen bis zur Tagesdosis von 1.000 mg Cefpodoxim berichtet worden. Die beobachteten Nebenwirkungen waren die gleichen, die auch bei der empfohlenen Dosierung bekannt sind. Cefpodoxim ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe
Cefpodoximproxetil, ein Resorptionsester von Cefpodoxim, ist ein Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Oralcephalosporine.

ATC-Code
J01DD13

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Cefpodoxim 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 Cefpodoxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefpodoxim 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 Cefpodoxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefpodoxim: Die erworbene Resistenz

bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefpodoxim verantwortlich.

- Unzureichende Penetration von Cefpodoxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefpodoxim aktiv aus der Zelle transportiert werden. Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefpodoxim besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Grenzwerte

Die Testung von Cefpodoxim 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>Staphylococcus</i> spp. ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ³⁾	— ³⁾	— ³⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen.

²⁾ Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

³⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

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 Cefpodoximproxetil 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 Cefpodoxim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^o
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{\$} ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^{\$} ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ^{\$} ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ^{\$} ⁺
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^{\$}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediär)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i> ^{\$}
<i>Enterobacter cloacae</i> ^{\$}
<i>Escherichia coli</i> [%] ^{&} ³
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Serratia marcescens</i> ^{\$}
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Bei Veröffentlichung der Tabelle 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.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

[%] Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

- ⁸ Bei Isolat von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %, sonst ≥ 10 %.
- ⁹ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cefpodoximproxetil ist ein Prodrug des Cefpodoxims.

Resorption

Nach oraler Gabe wird Cefpodoximproxetil im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Wirksame Plasmaspiegel von Cefpodoxim werden nach Hydrolyse in der intestinalen Mukosa durch nichtspezifische Esterasen nach 2–3 Stunden erzielt.

Absolute Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cefpodoxim beträgt nach oraler Gabe einer Tablette Cefpodoximproxetil (entspricht 100 mg bzw. 200 mg Cefpodoxim) auf nüchternen Magen ca. 40–50 %.

Die Resorption wird durch gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit erhöht, folglich sollten **Cefpodoxim-ratiopharm®** mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Einmalgabe beim Erwachsenen

Nach oraler Einmalgabe von 100 mg Cefpodoxim, verabreicht als Cefpodoximproxetil, wurden durchschnittlich maximale Plasmaspiegel (C_{max}) von 1–1,2 mg/l erreicht, nach einer Einmalgabe von 200 mg Cefpodoxim, verabreicht als Cefpodoximproxetil, betrug C_{max} 2,2–2,5 mg/l. In beiden Fällen (100 mg/200 mg) wurden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 2–3 Stunden (t_{max}) erreicht.

Mehrfachgabe beim Erwachsenen

Bei Mehrfachgabe von 100 bzw. 200 mg Cefpodoxim, verabreicht als Cefpodoximproxetil, im Abstand von 12 Stunden während 14,5 Tagen zeigten die pharmakokinetischen Parameter keine Veränderungen, folglich tritt keine Kumulation ein.

Kinder

Nach oraler Einmalgabe einer Dosis von 5 mg Cefpodoxim/kg KG (maximal 200 mg Cefpodoxim, verabreicht als Cefpodoximproxetil) an Kindern zwischen 4 und 12 Jahren wurden nach 2–4 Stunden (t_{max}) durchschnittliche maximale Plasmaspiegel (C_{max}) von 2,6 mg/l erreicht. Die durchschnittliche Plasmakonzentration nach 8 bzw. 12 Stunden lag bei 0,39 bzw. 0,08 mg/l.

Ältere Patienten

Bei 70-jährigen und älteren Patienten wird nach wiederholter Gabe von 200 mg Cefpodoxim, verabreicht als Cefpodoximproxetil, in 12-stündigem Abstand während 6 bis 10 Tagen der Steady state erreicht. Im Steady state beträgt C_{max} im Mittel 3,05 mg/l und t_{max} 2,7 Stunden.

Patienten mit Leberzirrhose

Beim Zirrhose-Patienten mit oder ohne Aszites liegt C_{max} nach Einmalgabe von 200 mg Cefpodoxim, verabreicht als Cefpodoximproxetil, im Mittel bei 1,67 mg/l, die Plasmaspiegel entsprechen erst 12 Stunden nach Einnahme denen beim Gesunden.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Beim Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz steigen die Plasmaspiegel mit zunehmender Ausscheidungsschwäche der Niere an. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min (10–40 ml/min) ist C_{max} nach einer Dosis von 200 mg Cefpodoxim, verabreicht als Cefpodoximproxetil, im Mittel doppelt so hoch wie beim Gesunden, t_{max} liegt bei etwa 4 Stunden.

Hämodialyse-Patienten

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min ist C_{max} im Mittel 1,5-mal höher als beim Gesunden, t_{max} liegt bei etwa 6 Stunden. Cefpodoxim ist dialysierbar und muss daher nach der Dialyse verabreicht werden.

Verteilung

Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen beträgt 32,3 l bei jungen Probanden (= 0,43 l/kg).

Plasmaproteinbindung

Die Plasmaproteinbindung erfolgt im Wesentlichen an Albumine und beträgt ca. 40 %. Sie ist nicht sättigbar.

Gewebeverteilung

Cefpodoxim diffundiert gut in Lungenparenchym, Bronchialmukosa, Pleuraflüssigkeit, Tonsillen, Niere, Prostata und interstitielle Flüssigkeiten. Die beobachteten Konzentrationen liegen über den MHK-Werten der empfindlichen Mikroorganismen.

Biotransformation

Nach der Resorption entsteht durch Hydrolyse von Cefpodoximproxetil der Hauptmetabolit Cefpodoxim.

Cefpodoxim wird kaum metabolisiert. Nach Resorption von Cefpodoximproxetil werden 80 % des Cefpodoxim unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Elimination

Die totale Clearance von Cefpodoxim liegt bei 9,98 l/h, die renale Clearance im Mittel bei 7 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Cefpodoxim beträgt 2,4 Stunden.

Beim über 70-jährigen Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) im Mittel auf 3,6 Stunden erhöht. Beim Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min beträgt $t_{1/2}$ über 6 Stunden (im Mittel 7,7 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 40 ml/min).

Linearität/Nicht-Linearität

Cefpodoxim zeigt über den klinisch relevanten Dosierungsbereich von 100–400 mg eine lineare Pharmakokinetik mit einem dosisproportionalen Anstieg von AUC und C_{max} .

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einzelgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carmellose-Calcium, Lactose-Monohydrat, Hypolose, Crospovidon (Ph. Eur.), Natrium-dodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefpodoxim-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

PVC/PVDC/Alu-Blister

Packung mit 10 Filmtabletten

Packung mit 20 Filmtabletten

Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten

PVC/PVDC/Alu-Blister

Packung mit 10 Filmtabletten

Packung mit 15 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cefpodoxim-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

63391.00.00

Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten

63391.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

3. August 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

20. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm zur Bioverfügbarkeit von Cefpodoxim-ratiopharm® Filmtabletten

● Cefpodoxim-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

Für dieses Arzneimittel wurden keine Bioäquivalenzstudien durchgeführt. Nachfolgend wird eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten** dokumentiert. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich dieses Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheidet und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen.

● Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten

Für **Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Cefpodoxim nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	2,47 ± 0,78	2,42 ± 0,71
t_{max} [h]	2,60 ± 0,94	2,28 ± 0,65
$AUC_{0-\infty}$ [h × µg/ml]	13,73 ± 4,30	12,80 ± 3,88

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 107,3 % (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.

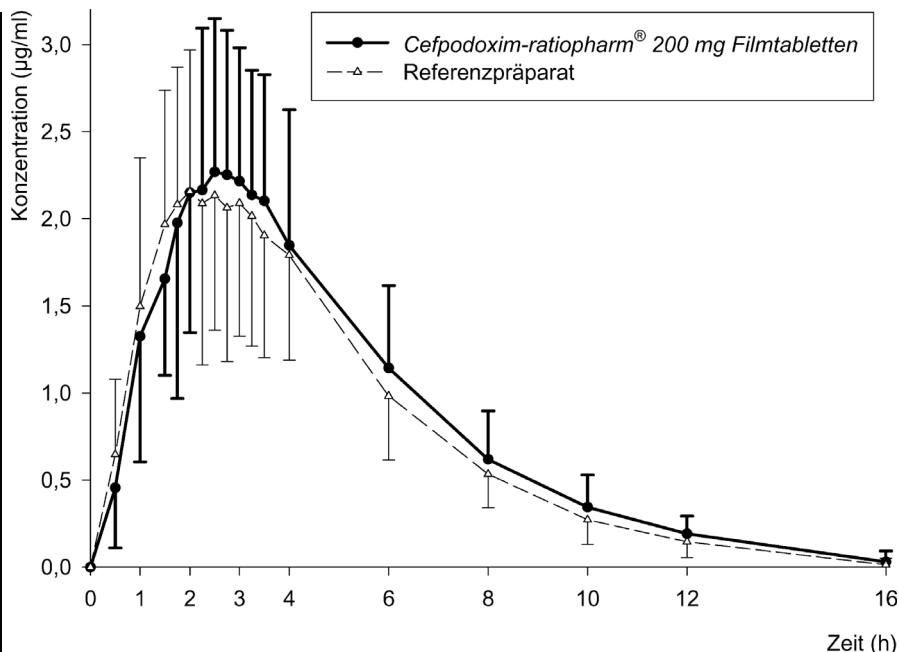


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Cefpodoxim nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Cefpodoxim-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.