



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

KEIMAX® 200 mg Kapseln
 KEIMAX® 400 mg Kapseln

Wirkstoff: Cefitibuten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

KEIMAX® 200 mg

Eine Kapsel enthält 217,56 mg Cefitibuten
 2 H₂O, entsprechend 200 mg Cefitibuten

KEIMAX 400 mg

Eine Kapsel enthält 435,14 mg Cefitibuten
 2 H₂O, entsprechend 400 mg Cefitibuten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Phospholipide aus Sojabohnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kapsel

KEIMAX 200 mg

Opakweiße Kapseln mit dem Aufdruck 200 mg auf dem Kapselkörper.

Die Kapseln enthalten ein weißes bis hellgelbes Pulver.

KEIMAX 400 mg

Opakweiße Kapseln mit dem Aufdruck 400 mg auf dem Kapselkörper.

Die Kapseln enthalten ein weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antibiotikum (oral), halbsynthetisches Cephalosporin der dritten Generation.

Zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Stämme Cefitibuten-empfindlicher Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Erwachsene (> 18 Jahre):

- akute bakterielle Exazerbationen einer chronischen Bronchitis
- akute bakterielle Sinusitis
- unkomplizierte Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege

Jugendliche (> 12 Jahre bis ≤ 18 Jahre):

- Infektionen des Hals-, Nasen-, Ohrenbereichs:
 - Tonsillitis und Pharyngitis
 - akute Otitis media
- unkomplizierte Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Cefitibuten zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (> 18 Jahre) und geriatrische Patienten

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 400 mg Cefitibuten (entsprechend 1 Kapsel KEIMAX 400 mg oder 2 Kapseln KEIMAX 200 mg), die als Einmaldosis eingenommen werden sollte.

Kinder (ab einem Alter von 3 Monaten bis ≤ 12 Jahre) und Jugendliche (> 12 Jahre bis ≤ 18 Jahre)

Für **Kinder** wird die orale Suspension – aus KEIMAX 180 mg/5 ml – empfohlen.

Jugendliche erhalten die Erwachsenen-Dosierung von 1-mal 400 mg/Tag.

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Die Dosierung von Cefitibuten muss bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (ab einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min) angepasst werden.

Erwachsene (> 18 Jahre) mit Niereninsuffizienz

Die Anpassung der Dosierung ist bei erwachsenen Patienten mit Niereninsuffizienz ab einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min erforderlich (zur Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene mit einer Kreatinin-Clearance von 49–30 ml/min erhalten am 1. Tag 400 mg Cefitibuten, ab dem 2. Tag 200 mg Cefitibuten 1-mal täglich oder 400 mg Cefitibuten alle 48 Stunden.

Liegt die Kreatinin-Clearance bei 29–5 ml/min, ist eine weitere Dosisreduktion nötig. Die Dosis am 1. Tag beträgt 200 mg Cefitibuten 1-mal täglich. Die Reduktion der Erhaltungsdosis ab dem 2. Tag erfolgt über eine Verlängerung des Dosierungsintervalls (200 mg Cefitibuten alle 48 Stunden).

Jugendliche (> 12 Jahre bis ≤ 18 Jahre) mit Niereninsuffizienz

Jugendliche erhalten die für Erwachsene empfohlene Dosierung.

Erwachsene (> 18 Jahre) Dialyse-Patienten:

Die Dosierung von Cefitibuten muss bei Dialyse-Patienten angepasst werden.

Cefitibuten ist leicht dialysierbar. Dialyse-Patienten sollten engmaschig kontrolliert werden; die Verabreichung von Cefitibuten sollte bei dieser Patientengruppe unmittelbar nach der Dialyse erfolgen. Bei Patienten, die zwei- oder dreimal wöchentlich dialysiert werden, kann unmittelbar nach jeder Dialysesitzung eine Einmaldosis von 400 mg Cefitibuten verabreicht werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) zu schlucken.

KEIMAX kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Der einmal gewählte Tageszeitpunkt der Einnahme sollte möglichst während der gesamten Behandlungsdauer beibehalten werden.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer schwankt in der Regel zwischen 5 und 10 Tagen.

Je nach zugrundeliegender Erkrankung wird folgende Behandlungsdauer empfohlen:

- bei der akuten bakteriellen Sinusitis: zwischen 7 und 10 Tagen.
- bei Infektionen durch *Streptococcus pyogenes*: mindestens 10 Tage.
- bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen während der sexuell aktiven Lebensphase: 3 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp oder schwerer Überempfindlichkeitsreaktion (Anaphylaxie) gegen Penicillin oder andere Beta-Laktam-Antibiotika.
- Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Kindern unter 3 Monaten vor, um die Unbedenklichkeit von Cefitibuten in dieser Patientengruppe einwandfrei festzustellen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der nur mäßigen Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken ist Cefitibuten nicht das Mittel der Wahl zur ungezielten Therapie von bakteriellen Atemwegsinfektionen.

Die Anwendung von KEIMAX kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall kann die Wirksamkeit dieses und/oder anderer eingenommener Arzneimittel (wie z.B. oraler Kontrazeptiva) beeinträchtigt werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz sowie bei Dialyse-Patienten kann eine Dosisanpassung von KEIMAX angezeigt sein. KEIMAX ist leicht dialysierbar. Dialyse-Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, und die Verabreichung von KEIMAX sollte unmittelbar nach der Dialyse erfolgen.

Gastrointestinaltrakt

KEIMAX sollte bei Personen mit anamnestisch bekannten schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, vor allem bei einer chronischen Colitis, mit Vorsicht verordnet werden, da eine ausreichende Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt nicht gewährleistet ist.

Clostridium difficile

Während der Behandlung mit KEIMAX und anderen Breitband-Antibiotika kann es durch eine Veränderung der Darmflora zu einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö, einschließlich pseudomembranöser Enterokolitis, induziert durch *Clostridium difficile*-Toxin, kommen. Verbunden mit dem Antibiotikum können die Patienten während oder nach der Behandlung eine leichte bis schwere oder eine lebensbedrohliche Diarrhö mit oder ohne Dehydratation erleiden. Es ist sehr wichtig, diese Diagnose bei einem Patienten mit persistierender Diarrhö,

¹ Alle unter KEIMAX gemachten Angaben gelten – soweit nichts anderes aus dem Zusammenhang ersichtlich – für KEIMAX 200 mg Kapseln und KEIMAX 400 mg Kapseln.

die während oder bis zu 2 Monate nach einer Behandlung mit KEIMAX oder einem Breitband-Antibiotikum auftritt, in Betracht zu ziehen.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Penicillinallergie sollten Cephalosporin-Antibiotika mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei ca. 5 % der Patienten mit nachgewiesener Penicillinallergie treten Kreuzreaktionen mit Cephalosporin-Antibiotika auf. Über schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurde auch bei Personen berichtet, die sowohl Penicilline als auch Cephalosporine erhielten, und es ist bekannt, dass Kreuzreaktionen mit Anaphylaxie auftreten. Falls eine allergische Reaktion gegen KEIMAX auftritt, ist die Anwendung abzubrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Schwere Anaphylaxien bedürfen adäquater klinisch angezeigter Notfallbehandlung. Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft sonstiger Art (z. B. Heuschnupfen oder Asthma bronchiale) sollte KEIMAX ebenfalls mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da bei diesen Patienten das Risiko für schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist.

Kommt es während der Behandlung mit KEIMAX zu Krampfanfällen oder einem allergischen Schock, ist eine sofortige Beendigung der Therapie mit KEIMAX erforderlich und gegebenenfalls sofort eine angemessene ärztliche Behandlung einzuleiten.

Hämatologie

Cephalosporine einschließlich Ceftributen können in seltenen Fällen die Prothrombinaktivität verringern. Dies führt zu einer verlängerten Thromboplastinzeit, besonders bei Patienten, die zuvor auf eine orale Antikoagulantientherapie eingestellt wurden. Die Thromboplastinzeit oder die INR (International Normalized Ratio) sollten bei Risikopatienten überwacht werden; falls indiziert, sollte diesen Patienten Vitamin K verabreicht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Ceftributen sowie mit folgenden Substanzen durchgeführt: hochdosierte Aluminium-Magnesiumhydroxid-Antazida, Ranitidin und intravenös in Einzeldosen verabreichtes Theophyllin. Es traten keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen auf. Die Auswirkung von Ceftributen auf den Plasmaspiegel oder die Pharmakokinetik von oral eingenommenem Theophyllin ist nicht bekannt. Selten können Cephalosporine, einschließlich Ceftributen, die Prothrombinaktivität beeinflussen, was zu einer verlängerten Prothrombinzeit, speziell bei Patienten, die zuvor auf eine orale Antikoagulantientherapie eingestellt wurden, führt. Bei Risikopatienten sollte die Prothrombinzeit überwacht und, falls indiziert, Vitamin K verabreicht werden.

Beeinflussung von Labortests

Es wurde noch keine Wechselwirkung mit chemischen Untersuchungsverfahren oder Labortests unter Ceftributen festgestellt; davon ausgenommen wurde unter Anwendung anderer Cephalosporine über ein falsch positives Ergebnis des direkten Coombs-Tests berichtet. Jedoch ergaben Tests selbst bei Konzentrationen von 40 Mikrogramm/ml, bei denen unter Verwendung von Erythrozyten gesunder Personen untersucht werden sollte, ob Ceftributen *in vitro* direkte Coombs-Reaktionen auslösen kann, keine positiven Reaktionen.

Sonstige sicherheitsrelevante Informationen

Es liegen keine weiteren Daten vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ceftributen bei Schwangeren vor. Ceftributen ist plazentagängig. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung von Ceftributen in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, sollte nur nach strenger Indikationsstellung unter potenzieller Nutzen/Risiko-Abwägung sowohl für die Mutter als auch für den Fötus erfolgen.

Stillzeit

Ceftributen geht in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling kann es deshalb zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprosspilzbesiedlung kommen, so dass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen. Ceftributen sollte in der Stillzeit nur nach einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat KEIMAX keinen Einfluss auf Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit ca. 3.000 Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit (3 %), Diarrhö (3 %) (siehe Abschnitt 4.4) und Kopfschmerzen (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeiten gelistet. Dabei werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)
Innerhalb jeder dieser Kategorien werden die Nebenwirkungen absteigend nach Schwere gelistet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

KEIMAX enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 „Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>“ anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach einer versehentlichen Überdosierung von Ceftributen wurden keine toxischen Erscheinungen beobachtet. Eine Magenspülung kann indiziert sein; ansonsten gibt es kein spezifisches Antidot. Durch Hämodialyse können signifikante Mengen an Ceftributen aus der Blutbahn ausgeschwemmt werden. Die Wirksamkeit einer Peritonealdialyse wurde nicht geprüft.

Bei gesunden erwachsenen Testpersonen, die Ceftributen als Einmalgabe in Dosen bis zu 2 g Ceftributen verabreicht bekamen, stellte man keine ernsthaften Nebenwirkungen fest; alle klinischen Parameter und Laborbefunde lagen im Normalbereich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Ceftributen ist ein Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Oralcephalosporine. ATC-Code: J01DD14

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Ceftributen 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.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 Ceftributen kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ceftributen kann durch bestimmte Beta-


Nebenwirkungen, die während klinischer Studien oder nach Markteinführung von KEIMAX beobachtet wurden

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Candidiasis (oral), Vaginalinfektion
Selten:	<i>Clostridium difficile</i> -Kolitis
Nicht bekannt:	Superinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Eosinophilie, direkter Coombs-Test positiv*, Hämoglobin erniedrigt, Prothrombinzeit verlängert, International Normalized Ratio erhöht
Selten:	Leukopenie, Thrombozythämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Blutungserkrankung, Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Serumkrankheit, Allergien einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Bronchospasmus, Ausschlag, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Pruritus, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme und toxische epidermale Nekrolyse
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten:	Bei Kindern: Agitiertheit, Schlaflosigkeit
Nicht bekannt:	psychotische Störung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz
Gelegentlich:	Geschmacksstörung
Selten:	Krampfanfälle
Sehr selten:	Parästhesie, Somnolenz Bei Kindern: Hyperkinesie
Nicht bekannt:	Aphasie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Sehr selten:	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Nasenverstopfung, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Diarrhö
Gelegentlich:	Gastritis, Erbrechen, Abdominalschmerz, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Stuhlinkontinenz
Nicht bekannt:	Melaena
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie*, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht
Selten:	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
Nicht bekannt:	Erkrankung der Leber und Gallenblase, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Bei Kindern: Windeldermatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Dysurie Bei Kindern: Hämaturie Nierenfunktionsbeeinträchtigung*, toxische Nephropathie*, renale Glukosurie*, Ketonurie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr selten:	Müdigkeit Bei Kindern: Reizbarkeit, Schüttelfrost

* Diese Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung anderer Cephalosporine beobachtet und könnten auch bei der Anwendung von KEIMAX auftreten.

laktamasen 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 Cefitibuten besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefitibuten: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation.
- Unzureichende Penetration von Cefitibuten durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefitibuten aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefitibuten besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Empfindlichkeitstestung

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) werden Verdünnungsmethoden verwendet.

MHK-Grenzwerte

Die Testung von Cefitibuten erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für empfindliche und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Grenzwerte

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l ¹⁾	> 1 mg/l ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

¹⁾ Nur Harnwegsinfektionen

²⁾ 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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefitibuten 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 Cef-
tibusen anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in
Deutschland auf der Basis von Daten der
letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenz-
überwachungsprojekten und -studien
(Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikro- organismen
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikro- organismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikro- organismen
<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 Mikro- organismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikro- organismen
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

Die angegebenen Kategorisierungen basie-
ren größtenteils auf Daten zu Cefixim und
Cefpodoxim.

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

[&] Bei Isolaten von Patientinnen mit unkom-
plizierter Cystitis beträgt die Resistenz-
rate < 10 %, sonst ≥ 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ceftibuten wird nach oraler Verabreichung
zu ≥ 90 % resorbiert. Die mittlere Plasma-
spitzenkonzentration nach einmaliger oraler
Gabe von 200 mg Ceftibuten liegt bei etwa
10 µg/ml; nach einmaliger Gabe von
400 mg Ceftibuten betrug die mittlere

Höchstkonzentration etwa 17 µg/ml. Maxi-
male Plasmaspiegel sind zwischen 2 und
3 Stunden nach oraler Verabreichung von
200 mg oder 400 mg Ceftibuten erreicht.

Bei den therapeutisch empfohlenen Dosen
(≤ 400 mg) ist die Bioverfügbarkeit von Cef-
tibusen nicht dosisabhängig.

Bei jungen Erwachsenen, die als Testperso-
nen zweimal täglich 200 mg Ceftibuten ver-
abreicht bekamen, war für die Ceftibuten-
Plasmakonzentration nach der fünften Ein-
zeldosis das Fließgleichgewicht erreicht. Bei
mehrmaliger Dosierung tritt keine nennens-
werte Akkumulation des Wirkstoffs auf.

Die absolute Bioverfügbarkeit – berechnet
aus Clearance- und Niereninsuffizienter Pa-
tienten – beträgt ca. 84 %.

Ceftibuten wird nach oraler Einnahme von
KEIMAX Kapseln schnell resorbiert. Die
Plasmakonzentrationen und pharmakoki-
netischen Parameter von Ceftibuten nach
einer Einmalgabe der KEIMAX Kapseln bei
12 gesunden männlichen Erwachsenen (im
Alter von 20 bis 39 Jahren) sind in der
folgenden Tabelle dargestellt.

Wenn KEIMAX Kapseln 1-mal täglich über
einen Zeitraum von 7 Tagen gegeben wur-
den, betrug die durchschnittliche C_{max} am
7. Tag 17,9 µg/ml. Folglich beträgt die Cef-
tibusen-Akkumulation im Plasma etwa 20 %
im Steady State.

Parameter	Durchschnittliche Plasmakonzentration (in µg/ml Ceftibuten nach Einmalgabe von 400 mg) und abgeleitete pharmakokinetische Parameter (± 1 SD) (n = 12 gesunde männliche Erwachsene)
1,0 h	6,1 (5,1)
1,5 h	9,9 (5,9)
2,0 h	11,3 (5,2)
3,0 h	13,3 (3,0)
4,0 h	11,2 (2,9)
6,0 h	5,8 (1,6)
8,0 h	3,2 (1,0)
12,0 h	1,1 (0,4)
C_{max} , µg/ml	15,0 (3,3)
T_{max} , h	2,6 (0,9)
AUC, µg · h/ml	73,7 (16,0)
$T_{1/2}$, h	2,4 (0,2)
Gesamtkörper- Clearance (Cl/F) ml/min/kg	1,3 (0,3)

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Der Einfluss von Nahrung auf die Biover-
fügbarkeit der KEIMAX Kapseln wurde an
26 gesunden männlichen Erwachsenen be-
wertet, die 400 mg der KEIMAX Kapseln
nach nächtlichem Fasten oder kurz nach
einem standardisierten Frühstück einge-
nommen haben. Die Ergebnisse zeigen,
dass Nahrungsaufnahme die Zeit, bis die

C_{max} erreicht wird, um bis zu 1,75 Stunden
verlängert, es zu einer Abnahme der C_{max} um
18 % und einer Abnahme der AUC um 8 %
kommt.

Verteilung

Proteinbindung

Im therapeutischen Konzentrationsbereich
(2,6–15,4 mg/l) liegt die Serumproteinbin-
dung bei 62–64 %.

Bei entsprechenden Studien wurde für Cef-
tibusen nachgewiesen, dass es leicht in
Körperflüssigkeiten und Gewebe gelangt.
Die Proteinbindung ist unabhängig von der
Ceftibuten-Konzentration im Plasma. An-
hand der errechneten Flächen unter der
Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war die
Ceftibuten-Konzentration in der Hautblasen-
flüssigkeit ebenso hoch oder gar höher als
im Plasma. Das apparente durchschnittliche
Verteilungsvolumen (V/F) von Ceftibuten bei
6 Erwachsenen beträgt 0,21 l/kg (± 1 SD =
0,03 l/kg).

Gewebegängigkeit

Mittelohrflüssigkeit (middle-ear fluid/MEF):
Bei Kindern mit Mittelohrentzündung ermit-
telte man in der Mittelohrflüssigkeit Konzen-
trationen, die etwa vergleichbar waren mit
der Plasmakonzentration oder diese gar
überschritten. Die Ceftibuten-Konzentrationen
in der Lunge betrugen etwa 40 % der
Plasmakonzentrationen.

In einer Studie mit 12 pädiatrischen Patien-
ten betrug die MEF-AUC bei einer Dosis-
gabe von 9 mg/kg Körpergewicht Ceftibuten
durchschnittlich ca. 70 % der Plasma-AUC.
In derselben Studie lagen die Werte von
 C_{max} in der Mittelohrflüssigkeit 4 Stunden
nach Dosisgabe bei $14,3 \pm 2,7$ µg/ml und
2 Stunden nach Dosisgabe bei $14,5$ µg/ml
 $\pm 3,7$ µg/ml.

Bronchialsekret und Sputum:

Die Konzentration im Nasensekret lag bei
etwa 46 %, die im Trachealsekret bei etwa
20 %, im Bronchialsekret bei etwa 24 %, in
der Flüssigkeit nach einer Bronchoalveolar-
Lavage bei etwa 6 % und im dabei gewon-
nenen Zellrückstand bei etwa 81 % der
Plasmakonzentration.

In einer Studie mit 15 Erwachsenen, bei
denen eine Bronchoskopie geplant war, be-
trug die durchschnittliche Konzentration in
der Epithelgewebsflüssigkeit und in der
Bronchialmukosa nach Einmalgabe von
400 mg Ceftibuten 15 % bzw. 37 % der
Plasmakonzentrationen.

Die Ceftibuten-Spiegel im Sputum betragen
durchschnittlich 7 % der Ceftibuten-Spiegel
im Plasma. In einer Studie mit 24 Erwachse-
nen, die 200 mg Ceftibuten 2-mal täglich
oder 400 mg täglich erhielten, war die durch-
schnittliche C_{max} im Sputum (1,5 µg/ml) und
im Plasma (17 µg/ml) 2 Stunden nach Do-
sisgabe erreicht.

Tonsillengewebe:

Es liegen keine Daten über die Penetration
von Ceftibuten ins Tonsillengewebe vor.

Liquor cerebrospinalis:

Es liegen keine Daten über die Penetration
von Ceftibuten in den Liquor cerebrospinalis
vor.

**Biotransformation**

Ceftibuten wird nicht metabolisiert. Im Blut wird durch direkte Umwandlung der cis-Form von Ceftibuten das trans-Isomer (trans-Ceftibuten) gebildet.

Elimination

Ceftibuten wird überwiegend renal eliminiert. Die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Ceftibuten schwankt unabhängig von der Dosis oder dem Dosierungsschema zwischen 2 und 4 Stunden, wobei die mittlere Halbwertszeit 2,5 Stunden beträgt.

Etwa 60 bis 70 % der verabreichten Ceftibuten-Dosis werden bei Nierengesunden unverändert innerhalb von 24 h mit dem Urin ausgeschieden und zusätzlich 10–16 % als trans-Isomere.

Die Pharmakokinetik von Ceftibuten ändert sich bei Vorliegen einer chronisch-aktiven Hepatitis, einer Leberzirrhose, einer Alkoholbedingten Hepatopathie oder einer sonstigen mit Leberzellerkrankung einhergehenden Lebererkrankung nicht signifikant.

Da die renale Ausscheidung einen signifikanten Weg der Elimination darstellt, benötigen Patienten mit renaler Dysfunktion und Patienten unter Hämodialyse eine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.2).

Spezielle Patientengruppen**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten, die 200 mg Ceftibuten 2-mal täglich erhielten, wurde der Steady State nach der 5. Dosierung erreicht. Die durchschnittlichen AUC-Werte waren in dieser Gruppe ein wenig höher als bei jungen Erwachsenen. Bei geriatrischen Patienten verursacht eine wiederholte Gabe nur eine geringe Akkumulation des Wirkstoffs.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Pharmakokinetik verändert. Daher muss bei diesen Patienten eine Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). AUC und Plasmahalbwertszeit von Ceftibuten steigen mit zunehmender Niereninsuffizienz an. Bei funktionell anephrischen Patienten (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) liegen die AUC-Werte und die Halbwertszeit um das 7- bis 8-Fache höher als bei Gesunden. Durch eine einzige Hämodialysebehandlung wurden etwa 65 % der Ceftibutenkonzentration im Plasma in 2 bis 4 Stunden eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Chronische Toxizität**

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Außerdem zeigte sich in *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien kein Hinweis auf ein reproduktionstoxisches, mutagenes oder kanzerogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Poly(O-carboxymethyl)stärke; Natriumsalz; mikrokristalline Cellulose; Magnesiumstearat; Gelatine; Titandioxid; Polysorbat 80; Natriumdodecylsulfat.

Die Drucktinte enthält: Eisen(II, III)-oxid (E 172); Phospholipide aus Sojabohnen; Dimeticon.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Papier/LDPE/Aluminium/Ethylacrylsäure (EAA) verpackt in einer Falt-schachtel.

Packungen mit 5 oder 10 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb:

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar

8. ZULASSUNGSNUMMERN

KEIMAX 200 mg Kapseln 35739.00.00
KEIMAX 400 mg Kapseln 35739.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.11.1997/26.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Keimax-Variation 201503
Streichung 90 mg/5 ml Saft, ZARS

FACH-9000022-0003

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt