

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

KEIMAX® 180 mg/5 ml  
Pulver zur Herstellung einer Suspension  
zum Einnehmen

Wirkstoff: Cefitibuten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Pulver enthält 156,64 mg Cefitibuten  
2 H<sub>2</sub>O, entsprechend 144 mg Cefitibuten  
5 ml (1 Messlöffel) gebrauchsfertige Suspension entsprechen 180 mg Cefitibuten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

KEIMAX® ist ein hellgelbes bis sandfarbendes Pulver. Nach Zugabe von Wasser entsteht eine hellgelbe Suspension mit charakteristischem Kirschgeruch.

**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

**Kinder (ab einem Alter von 3 Monaten bis ≤ 12 Jahre) und 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****Kinder (ab einem Alter von 3 Monaten bis ≤ 12 Jahre)**

Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 9 mg Cefitibuten/kg, die auf einmal verabreicht werden kann.

Alter	Körpergewicht	Tagesdosis Cefitibuten	ml Suspension*
			aus KEIMAX 180 mg/5 ml
3 bis ≤ 6 Monate	5 kg	45 mg	1,25 ml
> 6 Monate bis ≤ 24 Monate	10 kg	90 mg	2,5 ml
> 2 bis ≤ 4 Jahre	15 kg	135 mg	3,75 ml
> 4 bis ≤ 7 Jahre	20 kg	180 mg	5 ml
	25 kg	225 mg	6,25 ml
> 7 bis ≤ 10 Jahre	30 kg	270 mg	7,5 ml
	35 kg	315 mg	8,75 ml
> 10 bis ≤ 12 Jahre	40 kg	360 mg	10 ml

\* 5 ml entsprechen dem vollständig gefüllten großen Teil des beiliegenden Messlöffels. Dieser große Teil trägt weiterhin Markierungen für 3,75 ml und 2,5 ml. 1,25 ml entsprechen dem vollständig gefüllten kleinen Teil des Löffels.

Die oben stehende Tabelle enthält beispielhaft Dosierungsempfehlungen, die für das jeweilige tatsächliche Gewicht des Kindes bis zum Alter von ≤ 12 Jahren unter zu Hilfe-nahme der Berechnungsformel und der Einteilung des Messlöffels bestimmt werden können.

1,25 ml KEIMAX 180 mg/5 ml enthalten 45 mg Cefitibuten  
2,5 ml KEIMAX 180 mg/5 ml enthalten 90 mg Cefitibuten  
3,75 ml KEIMAX 180 mg/5 ml enthalten 135 mg Cefitibuten  
5 ml KEIMAX 180 mg/5 ml enthalten 180 mg Cefitibuten

**Jugendliche (> 12 Jahre bis ≤ 18 Jahre)**

Jugendliche erhalten die Erwachsenen-Dosierung von 1-mal 400 mg Cefitibuten/Tag, die wie folgt auf einmal verabreicht werden kann:

KEIMAX 180 mg/5 ml: 1-mal 11,25 ml entsprechend 2 ¼ Messlöffeln

Für Jugendliche stehen KEIMAX Kapseln 200 mg und 400 mg zur Verfügung.

**Erwachsene (> 18 Jahre) und geriatrische Patienten**

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 400 mg Cefitibuten, die als Einmaldosis wie folgt eingenommen werden kann:

KEIMAX 180 mg/5 ml: 1-mal 11,25 ml entsprechend 2 ¼ Messlöffeln

Für Erwachsene stehen KEIMAX Kapseln 200 mg und 400 mg zur Verfügung.

**Patienten mit Niereninsuffizienz**

Die Dosierung von Cefitibuten muss bei Patienten mit einer schweren 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).

Hierfür stehen KEIMAX Kapseln 200 mg und 400 mg zur Verfügung.

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

Jugendliche erhalten die für Erwachsene empfohlene Dosierung. Hierfür stehen KEIMAX Kapseln 200 mg und 400 mg zur Verfügung.

**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.

Hierfür stehen KEIMAX Kapseln 200 mg und 400 mg zur Verfügung.

**Art der Anwendung****Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension:**

Zunächst das Pulver durch kurzes Aufklopfen der Flasche lockern. Beim Öffnen der Flasche kann ein ungewohnter Geruch des Pulvers auftreten, der jedoch keinen Hinweis auf eine fehlerhafte Ware darstellt. Das Kirscharoma der Suspension entfaltet sich nach dem Anmischen mit Wasser. Hierzu den Messbecher bis zur 53-ml-Markierung mit Wasser füllen. Im Anschluss das Wasser in etwa 2 gleichen Portionen in die Flasche mit dem Pulver geben. Die Flasche nach der Zugabe des Wassers jeweils verschließen und den Inhalt kräftig schütteln, bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist.

Nach Zubereitung erhält man 63 ml Suspension.

<sup>1</sup> Alle unter KEIMAX gemachten Angaben gelten – soweit nichts anderes aus dem Zusammenhang ersichtlich – für KEIMAX 180 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Vor jeder Entnahme von Suspension ist die Flasche erneut zu schütteln.

Die aus dem Pulver vorschrittmäßig zubereitete Suspension (s. oben) wird mit Hilfe des beiliegenden Messlöffels eingenommen.

Die Einnahme während der Mahlzeiten beeinträchtigt die Resorption von Cefitibuten, deshalb sollte KEIMAX möglichst vor oder nach (mindestens 1–2 Stunden) 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 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 Auf-

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

##### Sonstiger Bestandteil

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

5 ml gebrauchsfertige Suspension KEIMAX 180 mg/5 ml enthalten 0,99 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,08 Broteinheiten (BE).

Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

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

##### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Cefitibuten 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 Cefitibuten auf den Plasmaspiegel oder die Pharmakokinetik von oral eingenommenem Theophyllin ist nicht bekannt. Selten können Cephalosporine, einschließlich Cefitibuten, die Prothrombinaktivität beeinflussen, was zu einer verlängerten Prothrombinzeit, speziell bei Patienten, die zuvor auf eine orale Antikoagulationstherapie 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 Cefitibuten 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 Cefitibuten *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 Cefitibuten bei Schwangeren vor. Cefitibuten 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 Cefitibuten 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

Cefitibuten 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. Cefitibuten 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

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

Bei gesunden erwachsenen Testpersonen, die Ceftibuten als Einmalgabe in Dosen bis zu 2 g Ceftibuten 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

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

ATC-Code: J01DD14

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

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

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Cefitibuten 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 Cefitibuten kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefitibuten kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum beta-lactamases, 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 <sup>1)</sup>	> 1 mg/l <sup>1)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

<sup>1)</sup> Nur Harnwegsinfektionen

<sup>2)</sup> 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 Cefitibuten anzustreben.

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

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

Die angegebenen Kategorisierungen basieren größtenteils auf Daten zu Cefixim und Cefpodoxim.

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

& Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %, sonst ≥ 10 %.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

Cefitibuten wird nach oraler Verabreichung zu ≥ 90 % resorbiert. Die mittlere Plasmaspitzenkonzentration nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg Cefitibuten liegt bei etwa 10 µg/ml; nach einmaliger Gabe von 400 mg Cefitibuten betrug die mittlere Höchstkonzentration etwa 17 µg/ml. Maximale Plasmaspiegel sind zwischen 2 und 3 Stunden nach oraler Verabreichung von 200 mg oder 400 mg Cefitibuten erreicht.

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

Bei jungen Erwachsenen, die als Testpersonen zweimal täglich 200 mg Cefitibuten verabreicht bekamen, war für die Cefitibuten-Plasmakonzentration nach der fünften Einzeldosis das Fließgleichgewicht erreicht. Bei mehrmaliger Dosierung tritt keine nennenswerte Akkumulation des Wirkstoffs auf.

Die absolute Bioverfügbarkeit der KEIMAX Suspension wurde nicht bestimmt. Die Plasmakonzentrationen von Cefitibuten bei pädiatrischen Patienten nach der Einmalgabe von KEIMAX Suspension in Dosen zwischen 4,5 mg/kg und 9 mg/kg sind dosisproportional.

Cefitibuten wird nach oraler Einnahme von KEIMAX Suspension schnell resorbiert. Die Plasmakonzentrationen und pharmakokinetischen Parameter von Cefitibuten nach einer Einmalgabe der KEIMAX Suspension von 9 mg/kg Körpergewicht bei 32 nüchternen pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis ≤ 12 Jahren) sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Parameter	Durchschnittliche Plasmakonzentration (in µg/ml Cefitibuten nach Einmalgabe von 9 mg/kg Körpergewicht) und abgeleitete pharmakokinetische Parameter (± 1 SD) (n = 32 pädiatrische Patienten)
1,0 h	9,3 (6,3)
1,5 h	8,6 (4,4)
2,0 h	11,2 (4,6)
3,0 h	9,0 (3,4)
4,0 h	6,6 (3,1)
6,0 h	3,8 (2,5)
8,0 h	1,6 (1,3)
12,0 h	0,5 (0,4)
C <sub>max</sub> , µg/ml	13,4 (4,9)
T <sub>max</sub> , h	2,0 (1,0)
AUC, µg · h/ml	56,0 (16,9)
T <sub>1/2</sub> , h	2,0 (0,6)
Gesamtkörper-Clearance (Cl/F) ml/min/kg	2,9 (0,7)

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Der Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit der KEIMAX Suspension zum Einnehmen wurde anhand von Studien mit





18 gesunden, männlichen Erwachsenen bewertet, die 400 mg der KEIMAX Suspension nach nächtlichem Fasten oder kurz nach einem standardisierten Frühstück eingenommen haben. Die Ergebnisse zeigen eine Abnahme von  $C_{max}$  um 26 % und der AUC um 17 %, wenn KEIMAX Suspension mit einem fettreichen Frühstück eingenommen wurde. Eine Abnahme der  $C_{max}$  um 17 % und der AUC um 12 % wurde nach Einnahme der KEIMAX Suspension mit einem kalorienarmen, fettfreien Frühstück beobachtet.

Wird Cefitibuten als Suspension gleichzeitig mit einer Mahlzeit – insbesondere mit kalorien- und fettreichen Mahlzeiten – eingenommen, so wird die Bioverfügbarkeit um etwa 10–20 % vermindert. Deshalb sollte KEIMAX 180 mg/5 ml (ca. 1–2 Stunden) vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### Verteilung

##### Proteinbindung

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

Bei entsprechenden Studien wurde für Cefitibuten nachgewiesen, dass es leicht in Körperflüssigkeiten und Gewebe gelangt. Die Proteinbindung ist unabhängig von der Cefitibuten-Konzentration im Plasma. Anhand der errechneten Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war die Cefitibuten-Konzentration in der Hautblasenflüssigkeit ebenso hoch oder gar höher als im Plasma. Das apparente durchschnittliche Verteilungsvolumen (V/F) von Cefitibuten bei 32 nüchternen pädiatrischen Patienten beträgt 0,5 l/kg ( $\pm 1$  SD = 0,2 l/kg).

##### Gewebegängigkeit

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

In einer Studie mit 12 pädiatrischen Patienten betrug die MEF-AUC bei einer Dosisgabe von 9 mg/kg Körpergewicht Cefitibuten 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 gewonnenen Zellrückstand bei etwa 81 % der Plasmakonzentration.

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

Die Cefitibuten-Spiegel im Sputum betragen durchschnittlich 7 % der Cefitibuten-Spiegel

im Plasma. In einer Studie mit 24 Erwachsenen, die 200 mg Cefitibuten 2-mal täglich oder 400 mg täglich erhielten, war die durchschnittliche  $C_{max}$  im Sputum (1,5 µg/ml) und im Plasma (17 µg/ml) 2 Stunden nach Dosisgabe erreicht.

##### Tonsillengewebe:

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

##### Liquor cerebrospinalis:

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

##### Biotransformation

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

##### Elimination

Cefitibuten wird überwiegend renal eliminiert. Die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Cefitibuten 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 Cefitibuten-Dosis werden bei Nierengesunden unverändert innerhalb von 24 h mit dem Urin ausgeschieden und zusätzlich 10–16 % als trans-Isomere.

Die Pharmakokinetik von Cefitibuten ändert sich bei Vorliegen einer chronisch-aktiven Hepatitis, einer Leberzirrhose, einer Alkoholbedingten Hepatopathie oder einer sonstigen mit Leberzellnekrose 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 Cefitibuten 2-mal täglich erhielten, wurde der Steady State nach der 5. Dosisgabe 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.

###### Patienten mit renaler Niereninsuffizienz

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 Cefitibuten 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 Cefitibuten-Konzentration 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

Natriumbenzoat; Sucrose; Titandioxid; Xanthangummi; gefälltes Siliciumdioxid; Simeticon; Polysorbat 80; Kirscharoma.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die gebrauchsfertige Suspension ist bei Aufbewahrung im Kühlschrank (+2 °C bis +8 °C) 14 Tage haltbar.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

KEIMAX ist bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) zu lagern bzw. aufzubewahren.

Die **gebrauchsfertige** Suspension ist im Kühlschrank bei +2 °C bis +8 °C aufzubewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Flasche mit 15,8 g Pulver zur Zubereitung von 63 ml Suspension (36 mg Cefitibuten/ml)

Dem Arzneimittel liegt ein Messbecher für die Zubereitung der Suspension bei sowie ein Messlöffel zum Abmessen und Einnehmen der individuell ermittelten Dosis.

Der Messbecher für die Zubereitung der Suspension hat eine Markierung bei 53 ml.

### 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. ZULASSUNGSNUMMER

35739.01.01

### 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-9000023-0003

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt