

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefuroxim Astro Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Cefuroxim-Natrium entsprechend 750 mg oder 1500 mg Cefuroxim

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Durchstechflasche mit Cefuroxim 750 mg/1500 mg enthält 1,80 mmol (40,7 mg)/3,6 mmol (81,4 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis beinahe weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Cefuroxim wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern einschließlich Neugeborenen (von Geburt an) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Ambulant erworbene Pneumonie.
- Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis.
- Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis.
- Infektionen des Weichteilgewebes: Infektionen der unteren Hautschichten, Erysipel und Wundinfektionen.
- Intraabdominelle Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Prophylaxe von Infektionen bei gastrointestinalen (einschließlich ösophagealen), orthopädischen, kardiovaskulären und gynäkologischen Operationen (einschließlich Kaiserschnitt).

Zur Behandlung und Prävention von Infektionen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit durch anaerobe Organismen verursacht wurden, sollte Cefuroxim zusammen mit zusätzlichen geeigneten antibakteriellen Substanzen angewendet werden.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1 Erwachsene, Jugendliche und Kinder (≥ 40 kg)

Anwendungsgebiet	Dosierung
Ambulant erworbene Pneumonie und akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis	750 mg alle 8 Stunden (intravenös oder intramuskulär)
Infektionen des Weichteilgewebes: Infektionen der unteren Hautschichten, Erysipel und Wundinfektionen	
Intraabdominelle Infektionen	
Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis	1,5 g alle 8 Stunden (intravenös oder intramuskulär)
Schwere Infektionen	750 mg alle 6 Stunden (intravenös) 1,5 g alle 8 Stunden (intravenös)
Prophylaxe von Infektionen bei gastrointestinalen, gynäkologischen (einschließlich Kaiserschnitt) und orthopädischen Operationen	1,5 g bei der Narkoseeinleitung. Dies kann um zwei 750 mg-Dosen (intramuskulär) nach 8 Stunden und 16 Stunden ergänzt werden.
Prophylaxe von Infektionen bei kardiovaskulären und ösophagealen Operationen	1,5 g bei der Narkoseeinleitung gefolgt von 750 mg (intramuskulär) alle 8 Stunden für weitere 24 Stunden

Tabelle 2 Kinder (< 40 kg)

Anwendungsgebiet	Säuglinge und Kleinkinder >3 Wochen und Kinder <40 kg	Säuglinge (Geburt bis zu einem Alter von 3 Wochen)
Ambulant erworbene Pneumonie	30 bis 100 mg/kg/Tag (intravenös), verteilt auf drei bis vier Einzeldosen; eine Dosis von 60 mg/kg/Tag ist für die meisten Infektionen geeignet	30 bis 100 mg/kg/Tag (intravenös), verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen (siehe Abschnitt 5.2)
Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis		
Infektionen des Weichteilgewebes: Infektionen der unteren Hautschichten, Erysipel und Wundinfektionen		
Intraabdominelle Infektionen		

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher wird, wie bei allen solchen Antibiotika, bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren.

Tabelle 3. Empfohlene Dosierung von Cefuroxim bei eingeschränkter Nierenfunktion

<u>Kreatinin-Clearance</u>	<u>T1/2 (h)</u>	<u>Dosierung in mg</u>
≥ 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	Es ist nicht notwendig, die Standarddosis zu reduzieren (dreimal täglich 750 mg bis 1,5 g).
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	zweimal täglich 750 mg
<10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	einmal täglich 750 mg
Hämodialyse-Patienten	3,75	Am Ende jeder Dialysesitzung sollte eine zusätzliche 750 mg-Dosis intravenös oder intramuskulär gegeben werden; neben der parenteralen Anwendung kann Cefuroxim-Natrium auch in die Peritonealdialyselösung gegeben werden (üblicherweise 250 mg pro 2 Liter Dialyselösung).
Patienten mit Nierenversagen auf Intensivstation, bei denen eine kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (continuous arteriovenous hemofiltration, CAHV) oder eine High-Flux-Hämofiltration (HF) durchgeführt wird	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	zweimal täglich 750 mg; für Low-Flux-Hämofiltration befolgen Sie die Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Eingeschränkte Leberfunktion

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist dadurch nicht mit einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von Cefuroxim zu rechnen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Cefuroxim sollte entweder als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten direkt in eine Vene oder über einen Tropfschlauch oder als Infusion über 30 bis 60 Minuten oder als tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Cefuroxim).
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine.
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Carbapeneme und Monobactame) in der Krankheitsgeschichte.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intrakamerale Anwendung und Augenerkrankungen

Cefuroxim „Astro“ ist nicht für die intrakamerale Anwendung bestimmt. Es wurden einzelne Fälle und Häufungen von schwerwiegenden ophthalmologischen Nebenwirkungen nach der nicht zugelassenen intrakameralen Anwendung von zur intravenösen/intramuskulären Anwendung zugelassenen Cefuroxim-Natrium-haltigen Formulierungen gemeldet. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen beinhalteten Makula- und Netzhautödeme, Netzhautablösungen, eine erhöhte Netzhauttoxizität, eine verminderte Sehfähigkeit, Verringerungen der Sehschärfe, verschwommenes Sehen, Hornhauttrübungen und -ödeme.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen müssen die Behandlung mit Cefuroxim sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefuroxim, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Krankheitsgeschichte zu befragen. Bei Patienten mit leichter Überempfindlichkeit gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte sollte Cefuroxim mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit stark wirkenden Diuretika oder Aminoglykosiden

Cephalosporin-Antibiotika in hoher Dosierung sollten bei gleichzeitiger Gabe von stark wirksamen Diuretika (wie Furosemid) oder Aminoglykosid-Antibiotika mit Vorsicht angewendet werden, da bei diesen Kombinationen von einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion berichtet wurde. In diesem Fall sowie bei älteren Patienten und jenen mit bereits bestehender Nierenschädigung sollte die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vermehrtes Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen

Wie auch bei anderen Antibiotika, kann es bei länger dauernder Anwendung von Cefuroxim zu vermehrtem Wachstum von nicht-empfindlichen Keimen (z.B. Candida, Enterokokken, Clostridium difficile) kommen, so dass es unter Umständen erforderlich ist, die Behandlung zu unterbrechen bzw. geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierten Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann. An diese Diagnose muss bei Patienten gedacht werden, bei denen während oder unmittelbar nach der Behandlung mit Cefuroxim Durchfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Cefuroxim und die Einleitung einer spezifisch gegen Clostridium difficile gerichteten Therapie müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Intraabdominelle Infektionen

Aufgrund seines Wirkspektrums ist Cefuroxim nicht für die Behandlung von Infektionen geeignet, die durch gram-negative nicht-fermentierende Bakterien verursacht wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Beeinträchtigung von labordiagnostischen Untersuchungen

Die Entwicklung eines positiven Coombs-Tests im Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim kann das Ergebnis von Kreuzblutuntersuchungen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

Es kann eine geringfügige Beeinträchtigung von Kupferreduktionsmethoden (Benedict- oder Fehling-Probe, Clinitest) beobachtet werden. Dies sollte jedoch nicht zu falsch-positiven Ergebnissen führen, wie sie bei einigen anderen Cephalosporinen auftreten können.

Es wird empfohlen für die Blutzuckerbestimmung bei Patienten, die Cefuroxim-Natrium erhalten, entweder die Glucoseoxidase- oder die Hexokinase-Methode zu verwenden, da Ferrocyanid-Tests zu falsch negativen Ergebnissen führen können.

Dieses Arzneimittel enthält 40,7 mg bzw. 81,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,04% bzw. 4,07% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Kontrazeptiva

Cefuroxim kann die Darmflora verändern, was zu einer verminderten Resorption von Östrogenen und somit zu einer verminderten Wirksamkeit kombinierter oraler Kontrazeptiva führen kann.

Probenecid

Cefuroxim wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verlängert die Ausscheidung des Antibiotikums und führt zu einem erhöhten maximalen Serumspiegel.

Potentiell nephrotoxische Arzneimittel und Schleifendiuretika

Hochdosierte Behandlungen mit Cephalosporinen sollten mit Vorsicht durchgeführt werden bei Patienten, die gleichzeitig stark wirkende Diuretika (z. B. Furosemid) oder potentiell nephrotoxische Präparate (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika) erhalten, weil eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch eine solche Kombination nicht ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Wechselwirkungen

Blutzuckerbestimmung: Siehe Abschnitt 4.4.

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulantien kann zu einem Anstieg des INR-Wertes („International Normalised Ratio“) führen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cefuroxim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Embryotoxizität oder Teratogenität von Cefuroxim (siehe Abschnitt 5.3). Cefuroxim sollte Schwangeren nur verordnet werden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

Es wurde nachgewiesen, dass Cefuroxim placentagängig ist und nach intramuskulärer oder intravenöser Gabe bei der Mutter therapeutische Konzentrationen im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut erreicht.

Stillzeit

Cefuroxim wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. In therapeutischen Dosen sind Nebenwirkungen beim gestillten Säugling nicht zu erwarten, obwohl ein Risiko für Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute nicht ausgeschlossen werden kann.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cefuroxim verzichtet werden soll / die Behandlung mit Cefuroxim zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Cefuroxim-Natrium auf die Fertilität beim Menschen vor. Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Cefuroxim auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen ist es unwahrscheinlich, dass Cefuroxim eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8. Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Neutropenie, Eosinophilie, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme oder des Bilirubins, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, und Reaktionen an der Injektionsstelle. Es gibt aber keine Anzeichen für eine Leberschädigung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen handelt es sich um Schätzwerte, da für die meisten Reaktionen keine geeigneten Daten zur Berechnung ihrer Inzidenz zur Verfügung standen. Darüber hinaus kann die Inzidenz von Nebenwirkungen unter Cefuroxim-Natrium je nach Anwendungsgebiet variieren.

Daten aus großen klinischen Studien wurden verwendet, um die Häufigkeit von sehr häufigen bis seltenen Nebenwirkungen zu ermitteln. Die Häufigkeitsangaben für alle anderen Nebenwirkungen (d.h. diejenigen mit einer Inzidenz von $< 1/10.000$) beruhen überwiegend auf Daten, die nach der Zulassung gesammelt wurden, und reflektieren eher die Melderate als deren tatsächliche Häufigkeit.

Die Häufigkeit der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen ist gemäß folgender MedDRA-Konvention angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$):

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

Sehr selten ($< 1/10.000$):

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

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			vermehrtes Wachstum von <i>Candida</i> , vermehrtes Wachstum von <i>Clostridium difficile</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Eosinophilie, verminderte Hämoglobinkonzentration	Leukopenie, positiver Coombs-Test	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelfieber, interstitielle Nephritis, Anaphylaxie, kutane Vaskulitiden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		gastrointestinale Störungen	pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte	vorübergehender Anstieg des Bilirubins	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom, angioneurotisches Ödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhung des Serumkreatinins, Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoff, und verminderte Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle, die Schmerzen und Thrombophlebitis einschließen können		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Den Cephalosporinen ist als Klasseneffekt die Tendenz eigen, sich an die Oberfläche der Zellmembran roter Blutkörperchen zu binden und dort mit gegen das Arzneimittel gerichteten Antikörpern zu reagieren. Hieraus kann ein positiver Coombs-Test (mit Auswirkungen auf Kreuzblutuntersuchungen) sowie sehr selten eine hämolytische Anämie resultieren.

Es wurden vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme und des Bilirubins im Serum beobachtet, die für gewöhnlich reversibel waren.

Schmerzen bei der intramuskulären Injektion treten bei höheren Dosen mit größerer Wahrscheinlichkeit auf. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass dies ein Grund für einen Therapieabbruch darstellt.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil für Cefuroxim-Natrium bei Kindern und Jugendlichen stimmt mit dem bei Erwachsenen beobachteten Profil überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9. Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu neurologischen Folgeerkrankungen einschließlich Enzephalopathie, Krampfanfällen und Koma führen.

Die Symptome einer Überdosierung können auch auftreten, wenn die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht adäquat angepasst wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Serumspiegel von Cefuroxim können mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Cephalosporine der 2. Generation, Cefuroxim, ATC-Code: J01DC02

Wirkmechanismus

Alle Cephalosporine (Betalaktam-Antibiotika) hemmen die Zellwandsynthese durch Bindung an die Penicillin-bindenden Proteine (PBPs). Hieraus resultiert eine Unterbrechung der Zellwand-(Peptidoglykan-) Biosynthese, die zu einer Lyse und damit zum Tod der Bakterienzelle führt.

Resistenzmechanismus

Die bakterielle Resistenz gegenüber Cefuroxim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen. Cefuroxim kann wirksam hydrolysiert werden durch bestimmte Betalaktamasen mit breitem Wirkspektrum (Extended-Spectrum Beta- Lactamases, ESBLs) und durch das chromosomal kodierte (AmpC) Enzym, das in bestimmten aeroben gramnegativen Bakterienspezies induzierbar oder dauerhaft deprimierbar ist.
- Verminderte Affinität der Penicillinbindungsproteine zu Cefuroxim.
- Undurchlässigkeit der äußeren Membran, wodurch der Zugang von Cefuroxim zu Penicillinbindungsproteinen in gramnegativen Erregern eingeschränkt wird.
- bakterielle Effluxpumpen.

Organismen, die eine Resistenz gegen andere injizierbare Cephalosporine entwickelt haben, sind höchstwahrscheinlich resistent gegen Cefuroxim. Abhängig vom Resistenzmechanismus können Organismen mit erworbener Resistenz gegen Penicilline eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Cefuroxim aufweisen.

Grenzwerte für Cefuroxim-Natrium

Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) festgelegt:

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 mg/l ²	>8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	- ³	- ³
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	- ⁴	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Streptokokken der „Viridans“- Gruppe (andere Streptokokken)	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4 mg/l	>8 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte ¹	≤4 mg/l ⁵	>8 mg/l ⁵

¹Die Cephalosporin-Grenzwerte für Enterobacteriaceae erfassen alle klinisch relevanten Resistenzmechanismen (einschließlich ESBL und plasmidvermittelte AmpC). Einige Betalaktamasen-produzierende Stämme sind bei Anwendung dieser Grenzwerte sensibel oder intermediär gegenüber Cephalosporinen der dritten oder vierten Generation und sollten entsprechend berichtet werden, d.h. das Vorhandensein oder Fehlen von ESBL hat für sich allein keinen Einfluss auf die Klassifizierung der Sensibilität. In vielen Bereichen sind Nachweis und Charakterisierung von ESBL als Instrument für die Infektionskontrolle empfehlenswert oder zwingend erforderlich.

²Grenzwert bezieht sich auf eine Dosierung von dreimal 1,5 g und ausschließlich auf *E. coli*, *P. mirabilis* und *Klebsiella* spp.

³Für Staphylokokken wird die Sensibilität auf Cephalosporine von der Methicillin-Empfindlichkeit abgeleitet; ausgenommen hiervon sind Cefazidim, Cefixim und Cefibuten, die keine Grenzwerte aufweisen und daher bei Infektionen mit Staphylokokken nicht eingesetzt werden sollen.

⁴Die Betalaktam-Empfindlichkeit beta-hämolysierender Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird von deren Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

⁵Grenzwert gilt für eine tägliche intravenöse Dosis von dreimal 750 mg und hochdosierte Gabe von mindestens dreimal 1,5 g.

Microbiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Daher sind, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über die Resistenzlage wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit des Antibiotikums zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen.

Cefuroxim ist in vitro üblicherweise aktiv gegen die folgenden Mikroorganismen.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Gram-positive Aerobier:

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich) §

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus mitis (Viridans-Gruppe)

Gram-negative Aerobier:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Microorganismen, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

Gram-positive Aerobier:

Streptococcus pneumoniae

Gram-negative Aerobier:

Citrobacter freundii.

Enterobacte. cloacae

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus spp. (außer *P. vulgaris*)

Providencia spp.

Salmonella spp.

Gram-positive Anaerobier:

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Gram-negative Anaerobier:

Fusobacterium spp.

Bacteroides spp.

Von Natur aus resistente Mikroorganismen

Gram-positive Aerobier:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Gram-negative Aerobier:

Acinetobacter spp.

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Gram-positive Anaerobier:

Clostridium difficile

Gram-negative Anaerobier:

Bacteroides fragilis

Andere:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

\$Alle Methicillin-resistenten *S. aureus* sind gegen Cefuroxim resistent.

Die Kombination von Cefuroxim-Natrium mit Aminoglykosid-Antibiotika zeigte in vitro eine zumindest additive, gelegentlich sogar synergistische Wirkung.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer (i.m.) Injektion von Cefuroxim bei gesunden Freiwilligen betrug die mittlere Maximalkonzentration im Serum zwischen 27 und 35 µg/ml für eine 750 mg-Dosis und zwischen 33 und 40 µg/ml für eine 1000 mg-Dosis und wurde 30 bis 60 Minuten nach der Gabe erreicht. Nach intravenöser (i.v.) Injektion wurde die Maximalkonzentration im Serum von 50 µ/ml für eine 750 mg-Dosis bzw. 100 µ/ml für eine 1500 mg-Dosis nach 15 Minuten erreicht.

AUC und Cmax scheinen über den Einzeldosisbereich von 250 bis 1000 mg für die i.m.- und die i.v.-Gabe mit Erhöhung der Dosis linear anzusteigen. Nach wiederholter intravenöser Gabe von 1500 mg alle 8 Stunden wurde keine Kumulation von Cefuroxim im Serum von gesunden Freiwilligen beobachtet.

Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung wurde, je nach der verwendeten Methode, mit 33 bis 50% angegeben. Nach i.m.- oder i.v.-Gabe über den Dosisbereich von 250 bis 1000 mg betrug das mittlere Verteilungsvolumen zwischen 9,3 und 15,8/1,73 m². Cefuroxim-Konzentrationen oberhalb der für die häufigsten Erreger angegebenen MHK können in Tonsillen, Nebenhöhlgewebe, Bronchialschleimhaut, Knochen, Pleurasekret, Gelenkflüssigkeit, Synovialflüssigkeit, interstitieller Flüssigkeit, Galle, Sputum und im Kammerwasser erzielt werden. Cefuroxim passiert bei Entzündung der Meningen die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

Cefuroxim wird nicht metabolisiert.

Elimination

Cefuroxim wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die Serumhalbwertszeit nach intramuskulärer oder intravenöser Injektion beträgt etwa 70 Minuten.

Cefuroxim wird innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe fast vollständig (zu 85% bis 90%) in Form der unveränderten Substanz mit dem Urin ausgeschieden. Der Großteil des Cefuroxims wird in den ersten 6 Stunden eliminiert. Die mittlere renale Clearance liegt nach i.m.- oder i.v.-Gabe über den Dosisbereich von 250 bis 1000 mg zwischen 114 und 170 ml/min/1,73m².

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Zwischen Männern und Frauen wurden nach einer i.v.-Bolusinjektion von 1000 mg Cefuroxim-Natrium keine Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Cefuroxim beobachtet.

Ältere Patienten

Nach i.m.- oder i.v.-Gabe sind Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Cefuroxim bei älteren Patienten ähnlich wie bei jüngeren Patienten mit gleichwertiger Nierenfunktion. Da bei älteren Patienten jedoch häufiger eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, sollte die Cefuroxim-Dosis sorgfältig gewählt werden und eine Überwachung der Nierenfunktion kann sinnvoll sein (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Neugeborenen wurde nachgewiesen, dass die Serumhalbwertszeit abhängig vom Gestationsalter deutlich verlängert ist. Bei älteren Säuglingen (ab einem Alter von >3 Wochen) und Kindern ist die Serumhalbwertszeit von 60 bis 90 Minuten jedoch mit der bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher wird, wie bei allen solchen Antibiotika, bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion (d.h. mit einer Kreatinin-Clearance von <20 ml/min) empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Cefuroxim kann durch eine Hämodialyse und Peritonealdialyse wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Cefuroxim hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, ist nicht mit einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von Cefuroxim durch eine bestehende Leberfunktionsstörung zu rechnen.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Für Cephalosporine wurde als wichtigster pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Index, der eine Korrelation mit der in vivo-Wirksamkeit aufweist, der prozentuale Anteil des Dosierungsintervalls (%T) identifiziert, in dem die ungebundene Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Cefuroxim für eine bestimmte Zielspezies liegt (d.h. %T>MHK).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt, es gibt jedoch keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

Die Aktivität der Gamma-Glutamyltranspeptidase im Rattenurin wird durch verschiedene Cephalosporine inhibiert; das Ausmaß dieser Hemmwirkung ist aber unter Cefuroxim vergleichsweise geringer ausgeprägt. Dies könnte im Hinblick auf die Beeinträchtigung von klinischen Laboruntersuchungen beim Menschen von Bedeutung sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2. Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Rekonstitution sollte die vorbereitete Lösung unmittelbar verwendet werden

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinsichtlich der Aufbewahrungsbedingungen der Lösung nach der Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas verschlossen mit Brombutylgummi-Stopfen und einer Aluminiumkappe, in folgenden Packungsgrößen:

750 mg (15 ml Durchstechflasche): jede Durchstechflasche enthält 789 mg Cefuroxim-Natrium entsprechend 750 mg Cefuroxim in einer Packungsgröße von 10 Durchstechflaschen

1500 mg (50 ml Durchstechflasche): jede Durchstechflasche enthält 1578 mg Cefuroxim-Natrium entsprechend 1500 mg Cefuroxim in einer Packungsgröße von 10 Durchstechflaschen

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Die rekonstituierte Lösung zur i.m.-Injektion besitzt eine weiße bis leicht gelbliche Farbe.

Die rekonstituierte Lösung zur i.v.-Injektion oder i.v.-Infusion stellt eine leicht gelbliche Lösung dar.

Hinweise zur Rekonstitution

Tabelle 4: Zugabe volumina und Konzentrationen, die hilfreich sein können, wenn Teildosen gebraucht werden.

Zugabe volumina und Konzentrationen, die hilfreich sein können, wenn Teildosen gebraucht werden.				
Größe der Durchstechflasche	Art der Anwendung	Aggregatzustand	Wassermenge, die zugegeben werden muss (ml)	Ungefähre Cefuroxim-Konzentration (mg/ml)**
750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung				
750 mg	intramuskulär	Suspension	3 ml	216
	intravenöser Bolus	Lösung	Mindestens 6 ml	116
	intravenöse Infusion	Lösung	mindestens 6 ml*	116
1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung				
1500 mg	intramuskulär	Suspension	6 ml	216
	intravenöser Bolus	Lösung	Mindestens 15 ml	94
	intravenöse Infusion	Lösung	15 ml*	94

* Die rekonstituierte Lösung muss zu 50 oder 100 ml einer kompatiblen Infusionslösung hinzugefügt werden (siehe Informationen zur Kompatibilität unten).

** Das resultierende Volumen der Lösung von Cefuroxim im Rekonstitutionsmedium ist aufgrund des Verdrängungsfaktors des Wirkstoffes erhöht und führt zu den angegebenen Konzentrationen in mg/ml.

Kompatibilität

Cefuroxim-Natrium ist kompatibel mit den folgenden Infusionslösungen:

- 0,9% (m/v) Natriumchlorid zur Injektion
- 5% Dextrose zur Injektion
- 0,18 % (m/v) Natriumchlorid plus 4% Dextrose zur Injektion
- 5% Dextrose und 0,9% Natriumchlorid zur Injektion
- 5% Dextrose und 0,45% Natriumchlorid zur Injektion
- 5% Dextrose und 0,225% Natriumchlorid zur Injektion
- 10% Dextrose zur Injektion
- 10% Saccharose in Wasser für Injektionszwecke
- Ringer-Lösung zur Injektion
- Ringer-Lactat-Lösung zur Injektion
- M/6 Natriumlactat zur Injektion
- Compound Natriumlactat zur Injektion (Hartmann-Lösung)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astro-Pharma GmbH, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-22175-P1

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

xx/2020

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.