

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefuroxim Hexal 125 mg – Filmtabletten
Cefuroxim Hexal 250 mg – Filmtabletten
Cefuroxim Hexal 500 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefuroxim Hexal 125 mg – Filmtabletten

Cefuroxim Hexal 125 mg – Filmtabletten enthalten 150,36 mg Cefuroximaxetil entsprechend 125 mg Cefuroxim pro Tablette

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 0,2 mg Aspartam (E951).

Cefuroxim Hexal 250 mg – Filmtabletten

Cefuroxim Hexal 250 mg – Filmtabletten enthalten 300,72 mg Cefuroximaxetil entsprechend 250 mg Cefuroxim pro Tablette

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 0,3 mg Aspartam (E951).

Cefuroxim Hexal 500 mg – Filmtabletten

Cefuroxim Hexal 500 mg – Filmtabletten enthalten 601,44 mg Cefuroximaxetil entsprechend 500 mg Cefuroxim pro Tablette

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 0,4 mg Aspartam (E951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Cefuroxim Hexal 125 mg – Filmtabletten: Weiße bis leicht gelbliche, beidseitig gewölbte, längliche Tabletten

Cefuroxim Hexal 250 mg – Filmtabletten: Weiße bis leicht gelbliche, beidseitig gewölbte, längliche Tabletten mit Bruchrille auf beiden Seiten

Cefuroxim Hexal 500 mg – Filmtabletten: Weiße bis leicht gelbliche, beidseitig gewölbte, längliche Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefuroxim Hexal wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen und Kinder ab 3 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis
- akute bakterielle Sinusitis
- akute Otitis media

- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis
- Zystitis
- Pyelonephritis
- unkomplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Behandlung einer Lyme-Borreliose im Frühstadium

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung dauert für gewöhnlich sieben (fünf bis zehn) Tage.

Tabelle 1: Erwachsene und Kinder (≥40 kg)

Anwendungsgebiet	Dosierung
Akute Streptokokken-Tonsillitis und Pharyngitis, akute bakterielle Sinusitis	zweimal täglich 250 mg
Akute Otitis media	zweimal täglich 500 mg
Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis	zweimal täglich 500 mg
Zystitis	zweimal täglich 250 mg
Pyelonephritis	zweimal täglich 250 mg
Unkomplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes	zweimal täglich 250 mg
Lyme-Borreliose	zweimal täglich 500 mg für 14 (10-21) Tage

Tabelle 2: Kinder (<40 kg)

Anwendungsgebiet	Dosierung
Akute Streptokokken-Tonsillitis und Pharyngitis, akute bakterielle Sinusitis	zweimal täglich 10 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 125 mg
Kinder ab zwei Jahren mit Otitis media oder gegebenenfalls schwereren Infektionen	zweimal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 250 mg
Zystitis	zweimal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 250 mg
Pyelonephritis	zweimal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 250 mg für 10 bis 14 Tage
Unkomplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes	zweimal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 250 mg
Lyme-Borreliose	zweimal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 250 mg für 14 (10 bis 21) Tage

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cefuroxim Hexal bei Kindern unter 3 Monaten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefuroximaxetil wurden bei niereninsuffizienten Patienten nicht nachgewiesen.

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion wird empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren. Cefuroxim kann durch eine Dialyse wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung von Cefuroxim Hexal bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	T1/2 (h)	Empfohlene Dosierung
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	1,4 – 2,4	Keine Dosisanpassung erforderlich (Gabe der Standarddosis von zweimal täglich 125 mg bis 500 mg)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	Gabe der Standard-Einzeldosis alle 24 Stunden
< 10 ml/min/1,73 m ²	16,8	Gabe der Standard-Einzeldosis alle 48 Stunden
Hämodialyse-Patienten	2 - 4	Am Ende jeder Dialysesitzung sollte eine zusätzliche Standard-Einzeldosis gegeben werden

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Da Cefuroxim hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, ist nicht mit einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von Cefuroxim durch eine bestehende Leberfunktionsstörung zu rechnen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Cefuroxim Hexal Tabletten sollen nach einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu erreichen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen schon einmal eine allergische Reaktion auf Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika aufgetreten ist, da in solchen Fällen die Gefahr einer Kreuzallergie besteht. 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.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Im Zusammenhang mit der Behandlung einer Lyme-Borreliose mit Cefuroximaxetil wurde über das Auftreten einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion berichtet. Diese beruht direkt auf der bakteriziden Wirkung von Cefuroximaxetil auf das für die Lyme-Borreliose verantwortliche Bakterium, den Spirochäten *Borrelia burgdorferi*. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es sich hierbei um eine häufige und für gewöhnlich spontan abklingende Folge der antibiotischen Therapie einer Lyme-Borreliose handelt (siehe Abschnitt 4.8).

Vermehrtes Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen

Wie auch bei anderen Antibiotika kann die Anwendung von Cefuroximaxetil zu vermehrtem Wachstum von *Candida* führen. Die Anwendung über einen längeren Zeitraum kann außerdem zu vermehrtem Wachstum von anderen, nicht empfindlichen Erregern (z.B. Enterokokken und *Clostridium difficile*) führen, wodurch ein Abbruch der Behandlung erforderlich werden kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Cefuroxim, wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertem 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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

Wichtige Information zu den sonstigen Bestandteilen

Bei Patienten mit Phenylketonurie ist wegen des Aspartam-haltigen Tablettenüberzugs besondere Vorsicht geboten.

Cefuroxim Hexal 125 mg – Filmtabletten enthalten 0,2 mg Aspartam pro Tablette.

Cefuroxim Hexal 250 mg – Filmtabletten enthalten 0,3 mg Aspartam pro Tablette.

Cefuroxim Hexal 500 mg – Filmtabletten enthalten 0,4 mg Aspartam pro Tablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel zur Senkung des Magensäuregehaltes können die Bioverfügbarkeit von Cefuroximaxetil im Vergleich zum Nüchternzustand vermindern und tendieren dazu, den Effekt einer verbesserten Resorption bei Einnahme nach einer Mahlzeit aufzuheben.

Cefuroxim wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid erhöht signifikant die Maximalkonzentration, die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve und die Eliminationshalbwertszeit von Cefuroxim.

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulantien kann zu einem INR-Anstieg 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 gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale oder fetale Entwicklung, den Geburtsverlauf oder die postnatale Entwicklung. Cefuroxim Hexal sollte Schwangeren nur verordnet werden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

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. Unter Umständen muss daher abgestillt werden.

Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Cefuroxim sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Cefuroximaxetil 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 auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da dieses Arzneimittel Schwindel hervorrufen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind vermehrtes Wachstum von *Candida*, Eosinophilie, Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden und ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen handelt es sich um Schätzwerte, da für die meisten Reaktionen keine geeigneten Daten (z.B. aus placebokontrollierten Studien) zur Berechnung ihrer Inzidenz zur Verfügung standen. Darüber hinaus kann die Inzidenz von Nebenwirkungen unter Cefuroximaxetil je nach Anwendungsgebiet variieren.

Daten aus 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.

Placebokontrollierte Daten lagen nicht vor. Sofern die Inzidenzen anhand der Daten aus klinischen Studien berechnet wurden, beruhten diese auf den (nach Einschätzung der

Prüfärzte) arzneimittelbedingten Ereignissen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Alle Grade behandlungsbedingter Nebenwirkungen werden nachfolgend gemäß MedDRA-Systemorganklassen, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Den Häufigkeitsangaben liegt folgende Klassifizierung zugrunde: sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$ und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vermehrtes Wachstum von <i>Candida</i>		Vermehrung von <i>Clostridium difficile</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	positiver Coombs-Test Thrombozytopenie, Leukopenie (bisweilen sehr ausgeprägt)	hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelfieber, Serumkrankheit, Anaphylaxie, Jarisch-Herxheimer-Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen	pseudomembranöse Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte		Gelbsucht (überwiegend cholestatisch), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschläge	Urtikaria, Pruritus, Erythema multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (exanthematische Nekrolyse) (<i>siehe Erkrankungen des Immunsystems</i>), angioneurotisches Ödem

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 im Serum beobachtet, die für gewöhnlich reversibel waren.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil für Cefuroximaxetil 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 Symptomen 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).

Der Serumspiegel von Cefuroxim kann mittels Hämodialyse und Peritonealdialyse gesenkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Cefuroximaxetil wird durch Esterasen enzymatisch hydrolysiert und so in das aktive Antibiotikum Cefuroxim umgewandelt.

Cefuroxim hemmt die bakterielle 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 gegen Cefuroxim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen; einschließlich (jedoch nicht beschränkt auf) Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) und AmpC-Enzyme, die bei bestimmten gram-negativen Bakterienarten induziert oder stabil deprimiert werden können
- verminderte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Cefuroxim
- Impermeabilität der äußeren Membran, wodurch der Zugang für Cefuroxim zu Penicillin-bindenden Proteinen in gram-negativen Bakterien eingeschränkt wird
- bakterielle Efflux-Pumpen

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 Cefuroximaxetil

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

Erreger	Grenzwerte (mg/l)	
	S	R
Enterobacteriaceae ^{1,2}	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	- ³	- ³
<i>Streptococcus</i> A,B,C und G	- ⁴	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Nicht speziesspezifische Grenzwerte ¹	IE ⁵	IE ⁵

¹ Die 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.

² Nur unkomplizierte Harnwegsinfekte (Zystitis) (siehe Abschnitt 4.1).

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

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

⁵ Unzureichende Belege (insufficient evidence, IE) dafür, dass die fragliche Spezies ein geeignetes Ziel für eine Behandlung mit dem Arzneimittel darstellt. Eine MHK kann mit begleitendem Kommentar, aber ohne S- oder R-Klassifizierung angegeben werden.

S=sensibel, R=resistent

Mikrobiologische 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 von Cefuroximaxetil zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen.

Cefuroxim ist *in vitro* üblicherweise aktiv gegen die folgenden Mikroorganismen.

<u>Üblicherweise empfindliche Spezies</u>
Gram-positive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)* <i>Koagulase-negative Staphylococcus</i> (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>

<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochäten:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Mikroorganismen, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann</u> <u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (außer <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i>
<u>Gram-positive Anaerobier:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gram-negative Anaerobier:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
<u>Von Natur aus resistente Mikroorganismen</u>
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gram-negative Anaerobier:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Andere:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Cefuroximaxetil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und in der Darmschleimhaut und im Blut rasch hydrolysiert, wodurch Cefuroxim in den Kreislauf freigesetzt wird. Eine optimale Resorption wird bei einer Verabreichung unmittelbar im Anschluss an eine Mahlzeit erzielt.

Nach Gabe von Cefuroximaxetil Tabletten werden Maximalkonzentrationen im Serum (2,9 µg/ml für eine 125 mg-Dosis, 4,4 µg/ml für eine 250 mg-Dosis, 7,7 µg/ml für eine 500 mg-

Dosis und 13,6 µg/ml für eine 1000 mg-Dosis) ca. 2,4 Stunden nach der Einnahme zusammen mit Nahrung erreicht. Die Pharmakokinetik von Cefuroxim ist über den oralen Dosisbereich von 125 bis 1000 mg linear. Nach wiederholter Gabe von 250 bis 500 mg wurde keine Kumulation von Cefuroxim beobachtet.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung wurde, je nach der verwendeten Methode, mit 33 bis 50% angegeben. Nach Verabreichung einer Cefuroximaxetil-Einzeldosis von 500 mg in Form einer Tablette an 12 gesunde Freiwillige betrug das scheinbare Verteilungsvolumen 50 l (CV% = 28%). 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

Die Serumhalbwertszeit liegt zwischen 1 und 1,5 Stunden. Cefuroxim wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die renale Clearance liegt in einer Größenordnung von 125 bis 148 ml/min/1,73 m².

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Zwischen Männern und Frauen wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Cefuroxim beobachtet.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion sind bei Dosierungen bis zur üblichen Tageshöchst-dosis von 1 g keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Bei älteren Patienten liegt jedoch häufiger eine Einschränkung der Nierenfunktion vor; daher muss die Dosierung bei älteren Patienten entsprechend ihrer Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Bei älteren Säuglingen (ab einem Alter von > 3 Monate) und Kindern ist die Pharmakokinetik von Cefuroxim mit der bei Erwachsenen beobachteten Pharmakokinetik vergleichbar. Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Cefuroximaxetil bei Kindern im Alter von weniger als 3 Monaten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefuroximaxetil wurden bei niereninsuffizienten Patienten nicht nachgewiesen.

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion (d.h. mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min) wird daher empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Cefuroxim kann durch eine Dialyse wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. 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

Tablettenkern:

Natriumdodecylsulfat,
Copovidon,
Croscarmellose-Natrium (E 468),
Magnesiumstearat (E 470B),
kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid (E 551),
Mannitolgranulat (E 421),
mikrokristalline Cellulose (E 460),
Crospovidon (E 1202),
Talkum (E 553B).

Überzug:

Mannitol (E 421),
lösliche Stärke (Kartoffel),
Talkum (E 553B),
Titandioxid (E 171),
Aspartam (E 951).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Al/Al Streifen: 3 Jahre
Al/Al Blister: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Al/Al Streifen: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Al/Al Blister: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al-Streifenverpackung
Al/Al-Blisterverpackung

Packungsgrößen
125 mg: 8, 10, 12, 14, 24 Tabletten
250 mg: 8, 10, 12, 14, 24 Tabletten
500 mg: 6, 8, 10, 12, 14, 24 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cefuroxim Hexal 125 mg – Filmtabletten: 1-26614
Cefuroxim Hexal 250 mg – Filmtabletten: 1-26615
Cefuroxim Hexal 500 mg – Filmtabletten: 1-26616

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.08.2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.01.2010

10. STAND DER INFORMATION

08/2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten