

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE EINES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Cefuroxim Dr. Eberth 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Cefuroxim Dr. Eberth 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefuroxim-Natrium entsprechend 750 mg oder 1500 mg Cefuroxim.

Die Gesamtmenge an Natrium pro Durchstechflasche ist wie folgt:

Stärke von Cefuroxim Dr. Eberth	Menge Natrium pro Durchstechflasche
750 mg	1,8 mmol entsprechend 40,7 mg Natrium
1500 mg	3,6 mmol entsprechend 81,4 mg Natrium

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes oder leicht gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefuroxim Dr. Eberth wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen 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 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. Diese 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 - 100 mg/kg/Tag (intravenös), verteilt auf 3 - 4 Einzeldosen; eine Dosis von 60 mg/kg/Tag ist für die meisten Infektionen geeignet	30 - 100 mg/kg/Tag (intravenös), verteilt auf 2 - 3 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 Dr. Eberth bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	T ½ (h)	Dosierung in mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 - 2,6	Es ist nicht notwendig die Standarddosis zu reduzieren (dreimal täglich 750 mg - 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 der 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

Cefuroxim Dr. Eberth sollte entweder als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 - 5 Minuten direkt in eine Vene oder über einen Tropfschlauch oder als Infusion über 30 - 60 Minuten oder als tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die intramuskuläre Injektion sollte in einen relativ großen Muskel gegeben und nicht mehr als 750 mg sollten auf einer Seite injiziert werden. Bei Dosen über 1,5 g sollte eine intravenöse Verabreichung erfolgen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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, Monobactame und Carbapeneme) in der Krankheitsgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende

Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zum Kounis-Syndrom (akuter allergischer Koronararterienspasmus, der einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann, siehe Abschnitt 4.8) geführt haben. 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.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARS)

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Sollten Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Nebenwirkungen hindeuten, sollte Cefuroxim umgehend abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient während der Anwendung von Cefuroxim eine schwerwiegende Nebenwirkung wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf bei diesem Patienten zu keiner Zeit eine erneute Behandlung mit Cefuroxim erfolgen.

Gleichzeitige Behandlung mit stark wirkenden Diuretika oder Aminoglykosiden

Hochdosierte Cephalosporin-Antibiotika sollten bei Patienten mit Vorsicht gegeben werden, die gleichzeitig mit stark wirkenden Diuretika, wie Furosemid, oder Aminoglykosiden behandelt werden. Bei Anwendung dieser Kombination wurde über Nierenfunktionsstörungen berichtet. Die Nierenfunktion sollte bei älteren Patienten und Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vermehrtes Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen

Die Anwendung von Cefuroxim kann 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 *Clostridioides difficile*) führen, wodurch ein Abbruch der Behandlung erforderlich werden kann (siehe Abschnitt 4.8).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Cefuroxim wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertes pseudomembranöser 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 *Clostridioides difficile* gerichteten Therapie müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Intrakamerale Anwendung und Augenerkrankungen

Cefuroxim Dr. Eberth 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.

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 Ferrocyamid - Tests zu falsch-negativen Ergebnissen führen können.

Wichtige Information über die sonstigen Bestandteile

Cefuroxim Dr. Eberth 750 mg enthält 40,7 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Cefuroxim Dr. Eberth 1500 mg enthält 81,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,1 % 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

Cefuroxim kann die Darmflora beeinflussen, was zu einer niedrigeren Östrogenreabsorption und verminderter Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva führt.

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 Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Cefuroxim Dr. Eberth darf 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 werden.

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.

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 $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$; 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> , vermehrtes Wachstum von <i>Clostridioides 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 Vaskulitis
Herzerkrankungen			Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		gastrointestinale Störungen	pseudomembranöse Kolitis
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, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

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).

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

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.

Resistenzmechanismen

Eine 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 dereprimiert 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 der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Cefuroxim festgelegt und sind hier aufgeführt: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>.

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 des Antibiotikums zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand vom 31.07.2015.

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

<u>ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES</u>
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) * <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>MIKROORGANISMEN, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN</u>
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (Viridans-Gruppe)
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Citrobacter</i> spp. (außer <i>C. freundii</i>) <i>Enterobacter</i> spp. (außer <i>E. aerogenes</i> und <i>E. cloacae</i>) <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (außer <i>P. penneri</i> und <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Gram-positive Anaerobier:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negative Anaerobier:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<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</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram-positive Anaerobier:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gram-negative Anaerobier:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Andere:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> 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 - 60 Minuten nach der Gabe erreicht. Nach intravenöser (i.v.) Injektion wurde die Maximalkonzentration im Serum von 50 µg/ml für eine 750-mg-Dosis bzw. 100 µg/ml für eine 1500-mg-Dosis nach 15 Minuten erreicht.

AUC und C_{max} scheinen über den Einzeldosisbereich von 250 - 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 - 50 % angegeben. Nach i.m.- oder i.v.-Gabe über den Dosisbereich von 250 - 1000 mg betrug das mittlere Verteilungsvolumen zwischen 9,3 und 15,8 l/1,73 m². Cefuroxim-Konzentrationen oberhalb der für die häufigsten Erreger angegebenen MHK können in Tonsillen, Nebenhöhlengewebe, 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 i.m.- oder i.v.-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 - 1000 mg zwischen 114 und 170 ml/min/1,73 m².

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 - 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

Dieses Arzneimittel darf nicht mit Aminoglykosiden gemischt werden. Es sollte aufgrund von Farbeffekten der Lösung nicht mit Natriumbicarbonat-Lösung gemischt werden. Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmitteln, außer denen, die in Abschnitt 6.6 genannt sind, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Cefuroxim Dr. Eberth 750 mg
2 Jahre
Nach der Rekonstitution ist die Lösung sofort anzuwenden.

Cefuroxim Dr. Eberth 1500 mg
2 Jahre
Nach der Rekonstitution ist die Lösung sofort anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefuroxim Dr. Eberth 750 mg
15 ml, Typ I-Glasdurchstechflasche verschlossen mit einem Brombutylgummi-Stopfen und einem Aluminiumverschluss und einer Flip-off-Kappe
Jede Durchstechflasche enthält 789 mg Cefuroxim-Natrium entsprechend 750 mg Cefuroxim.
10 Durchstechflaschen pro Faltschachtel

Cefuroxim Dr. Eberth 1500 mg
 50 ml, Typ III-Glasdurchstechflasche verschlossen mit einem Brombutylgummi-Stopfen und einem Aluminiumverschluss und einer Flip-off-Kappe.
 Jede Durchstechflasche enthält 1578 mg Cefuroxim-Natrium entsprechend 1500 mg Cefuroxim
 10 Durchstechflaschen pro Faltschachtel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Zugabe der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels für die intramuskuläre Injektion entsteht eine Suspension. Die Farbe der Suspension ist nahezu weiß bis gelblich-weiß.
 Nach der Rekonstitution/ Verdünnung reicht die Färbung der Lösung von annähernd farblos bis bernsteinfarben und ist abhängig von der Konzentration, dem verwendeten Verdünnungsmittel, der Dauer der Lagerung und den Lagerungsbedingungen. Unterschiedliche Farbtintensitäten sind ohne Bedeutung für die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels.

Hinweise zur Rekonstitution

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

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

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) - Injektionslösung
 Dextrose 50 mg/ml (5 %) - Injektionslösung
 Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) plus Dextrose 40 mg/ml (4 %) - Injektionslösung
 Dextrose 50 mg/ml (5 %) und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) - Injektionslösung
 Dextrose 50 mg/ml (5 %) und Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) - Injektionslösung
 Dextrose 50 mg/ml (5 %) und Natriumchlorid 2,25 mg/ml (0,225 %) - Injektionslösung
 Dextrose 100 mg/ml (10 %) - Injektionslösung
 Saccharose 100 mg/ml (10 %) 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

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

750 mg: 137032
1500 mg: 137033

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.07.2016
Datum der Verlängerung der Zulassung: 05.04.2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.