

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefuroxim Alkem 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Cefuroxim (als Cefuroximaxetil)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Blaue, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „203“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen.

Größe:

Länge: $19,1 \pm 0,1$ mm

Breite: $9,1 \pm 0,1$ mm

Dicke: $6,40 \pm 0,2$ mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefuroxim Alkem 500 mg Filmtabletten werden 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 gewöhnlich 7 Tage (kann auch zwischen 5 und 10 Tage dauern).

Tabelle 1. Erwachsene und Kinder (≥40 kg)

Anwendung	Dosierung
Akute Tonsillitis und Pharyngitis, akute bakterielle Sinusitis	2-mal täglich 250 mg
Akute Otitis media	2-mal täglich 500 mg
Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis	2-mal täglich 500 mg
Zystitis	2-mal täglich 250 mg
Pyelonephritis	2-mal täglich 250 mg
Unkomplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes	2-mal täglich 250 mg
Lyme-Borreliose	2-mal täglich 500 mg für 14 Tage (10 bis 21 Tage)

Tabelle 2. Kinder (<40 kg)

Anwendung	Dosierung
Akute Tonsillitis und Pharyngitis, akute bakterielle Sinusitis	2-mal täglich 10 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von 2-mal täglich 125 mg
Kinder ab 2 Jahren mit Otitis media oder gegebenenfalls schwerwiegenderen Infektionen	2-mal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von 2-mal täglich 250 mg
Zystitis	2-mal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von 2-mal täglich 250 mg
Pyelonephritis	2-mal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von 2-mal täglich 250 mg für 10 bis 14 Tage
Unkomplizierte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes	2-mal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von 2-mal täglich 250 mg
Lyme-Borreliose	2-mal täglich 15 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von 2-mal täglich 250 mg für 14 Tage (10 bis 21 Tage)

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

Cefuroximaxetil ist auch in anderen Darreichungsformen verfügbar, z. B. als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, was für die Behandlung von Kindern möglicherweise besser geeignet ist. Cefuroximaxetil-Tabletten und Cefuroximaxetil-Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht bioäquivalent und daher nicht auf einer Milligramm-pro-Milligramm-Basis substituierbar (siehe Abschnitt 5.2).

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 Ausscheidung zu reduzieren. Cefuroxim kann durch eine Dialyse wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Tabelle 3. Empfohlene Dosierungen von Cefuroxim bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	T_{1/2} (h)	Empfohlene Dosierung
≥30 mL/min/1,73 m ²	1,4–2,4	Keine Dosisanpassung erforderlich (Gabe der Standarddosis von 2-mal 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-Tabletten sollen nach einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu erreichen.

Cefuroxim-Tabletten dürfen nicht zerkleinert werden und sind daher ungeeignet für die Behandlung von Patienten, die keine Tabletten schlucken können. Bei Kindern kann eine Cefuroxim-Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Carbapeneme oder Monobactame) in der Krankheitsgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen bereits 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 Behandlung 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-assoziiierter pseudomembranöser Colitis 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 Glucose-Oxidase- oder die Hexokinase-Methode zu verwenden, da Ferrocyanid-Tests zu falsch negativen Ergebnissen führen können.

Cefuroxim-Tabletten enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Cefuroximaxetil kann die Darmflora verändern, was zu einer verminderten Östrogen-Resorption und somit zu einer verminderten Wirksamkeit kombinierter oraler Kontrazeptiva führen kann.

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 schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale oder fetale Entwicklung, den Geburtsverlauf oder die postnatale Entwicklung. Cefuroxim 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 nicht zu erwarten, obwohl ein Risiko für Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund dieser Auswirkungen muss unter Umständen abgestellt 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 jedoch 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 großen klinischen Studien wurden verwendet, um die Häufigkeit von sehr häufigen bis seltenen Nebenwirkungen zu ermitteln. Die Häufigkeitsangaben für alle anderen Nebenwirkungen (d. h. jene 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 Prüfarzte) arzneimittelbedingten Daten. 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
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	vermehrtes Wachstum von <i>Candida</i>		vermehrtes Wachstum von <i>Clostridium difficile</i>
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	Eosinophilie	positiver Coombs-Test, Thrombozytopenie, Leukopenie (bisweilen sehr ausgeprägt)	hämolytische Anämie
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>			Arzneimittelfieber, Serumkrankheit, Anaphylaxie, Jarisch-Herxheimer-Reaktion
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Kopfschmerzen, Schwindel		
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</u>	Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen	pseudomembranöse Colitis
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	Vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte		Gelbsucht (überwiegend cholestatisch), Hepatitis
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Hautausschläge	Urtikaria, Pruritus, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (exanthematische Nekrolyse) (siehe Erkrankungen des Immunsystems), angioneurotisches Ödem
<i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</i> Cephalosporine als Klasse tendieren dazu, 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.			

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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

Wirkungsmechanismus

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). Daraus 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.

Es ist zu erwarten, dass Organismen, die eine Resistenz gegen andere injizierbare Cephalosporine entwickelt haben, gegen Cefuroxim resistent sind.

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:

Mikroorganismus	Grenzwerte (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	≤ 8	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anmerkung ³	Anmerkung ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C und G	Anmerkung ⁴	Anmerkung 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 <i>Enterobacteriaceae</i> erfassen alle klinisch relevanten Resistenzmechanismen (einschließlich ESBL und pasmidvermittelte 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; davon ausgenommen sind Cefazidim, Cefixim und Cefibuten, die keine Grenzwerte aufweisen und daher bei Infektionen mit Staphylokokken nicht eingesetzt werden sollen. ⁴ Die Betalaktam-Empfindlichkeit beta-hämolisierender Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird von deren Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet. ⁵ Unzureichende Belege (<i>insufficient evidence</i>, IE) dafür, dass die fragliche Spezies ein geeignetes Ziel für eine Behandlung mit dem Arzneimittel darstellt. Eine MHK kann mit Kommentar, aber ohne begleitende S- oder R-Klassifizierung angegeben werden.		

S=sensibel, R=resistent

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz 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.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Gram-negative Aerobier: <i>Haemophilus influenza</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Spirochäten; <i>Borrelia burgdorferi</i>
Mikroorganismen, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
<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</i> spp. (außer <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</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.
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <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</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

* 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 Resorptionsrate von Cefuroxim aus der Suspension ist verglichen mit den Tabletten geringer, so dass die Maximalkonzentrationen im Serum später erreicht werden und geringer ausfallen und auch die systemische Bioverfügbarkeit geringer ist (um 4 bis 17% weniger). Die orale Suspension von Cefuroximaxetil war in einer Studie an gesunden Erwachsenen nicht bioäquivalent mit Cefuroximaxetil-Tabletten und ist daher nicht auf einer Milligramm-pro-Milligramm-Basis substituierbar (siehe Abschnitt 4.2). 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 Proteinbindung 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, Nebenhöhlengewebe, Bronchialschleimhaut, Knochen, Pleuraflüssigkeit, 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 Tageshöchstdosis 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 Monaten) 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 wie bei allen derartigen Antibiotika empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Ausscheidung 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 Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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 Potenzial. 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

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Calciumstearat (Ph. Eur.)
Calciumcarbonat
Crospovidon (Typ A)

Beschichtungszusammensetzung

Hypromellose

Titandioxid

Propylenglycol

Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminiumfolie mit einer Aluminiumschicht. Packungsgröße: 2, 6, 7, 10, 12, 14, 15, 20, 24 und 50.

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 örtlichen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ascend GmbH

Pollux Business Center GmbH

Sebastian-Kneipp-Straße 41

60439 Frankfurt am Main

Gebührenfreie Nummer: 0800 9929299

8. ZULASSUNGSNUMMER

91833.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

19/10/2015

10. STAND DER INFORMATION

12/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig