

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefurax 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 150,36 mg Cefuroximaxetil, entsprechend 125 mg Cefuroxim.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Cefurax 125 mg/5 ml enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Suspension.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis fast weißes Granulat.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Cefurax 125 mg/5 ml wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Monaten (siehe Abschnitt 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.

Siehe Tabelle 1 und 2.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cefurax 125 mg/5 ml bei Kindern unter 3 Monaten vor.

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).

Bei Kleinkindern (ab einem Alter von 3 Monaten) und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg sollte vorzugsweise eine Dosisanpassung bezogen auf das Körpergewicht oder Lebensalter vorgenommen werden. Die Dosierung bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 3 Monaten bis 18 Jahren beträgt für die meisten Infektionen zweimal täglich 10 mg/kg bis zu einer Tageshöchst-dosis von 250 mg. Bei Otitis media oder schwereren Infektionen beträgt die empfohlene Dosierung zweimal täglich

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 bis 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

15 mg/kg bis zu einer Tageshöchst-dosis von 500 mg.

Die beiden folgenden Tabellen 3 und 4 dienen, eingeteilt nach Altersgruppen, als Richtlinie für eine vereinfachte Gabe mit der Dosierspritze (5 ml) oder dem Messbecher.

#### 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 Dia-

lyse wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 2.

#### 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

Die Cefuroximaxetil-Suspension soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wer-

Tabelle 3. 10 mg/kg-Dosierung für die meisten Infektionen

Alter	Dosis (mg) zweimal täglich	Volumen (ml) pro Dosis
3 bis 6 Monate	40 bis 60	2,5
6 Monate bis 2 Jahre	60 bis 120	2,5 bis 5
2 bis 18 Jahre	125	5

Tabelle 4. 15 mg/kg-Dosierung für Otitis media und schwerere Infektionen

Alter	Dosis (mg) zweimal täglich	Volumen (ml) pro Dosis
3 bis 6 Monate	60 bis 90	2,5
6 Monate bis 2 Jahre	90 bis 180	5 bis 7,5
2 bis 18 Jahre	180 bis 250	7,5 bis 10

## Cefurax 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Tabelle 5. Empfohlene Dosierung von Cefurax 125 mg/5 ml bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	T <sub>1/2</sub> (h)	Empfohlene Dosierung
≥ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	4,6	Gabe der Standard-Einzeldosis alle 24 Stunden
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,8	Gabe der Standard-Einzeldosis alle 48 Stunden
Hämodialyse-Patienten	2–4	Am Ende jeder Dialysesitzung sollte eine zusätzliche Standard-Einzeldosis gegeben werden

den, um eine optimale Resorption zu erreichen.

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, 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-assoziiierter 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 labor diagnostischen 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.

#### Cefurax 125 mg/5 ml enthält Sucrose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Cefurax 125 mg/5 ml nicht einnehmen. Eine Einzeldosis zu 5 ml enthält 3,07 g Sucrose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

### 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 Resorption von Östrogenen und somit zu einer vermin-

dernten 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 gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale oder fetale Entwicklung, den Geburtsverlauf oder die postnatale Entwicklung. Cefurax 125 mg/5 ml 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 Cefur-

oximaxetil 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, beruhen diese auf den (nach Einschätzung der Prüfarzte) 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).

Siehe Tabelle

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**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 Abschnitt 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: Antinfektiva 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 Penicillinbindenden 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 Penicillinbindenden Proteinen für Cefuroxim
- Impermeabilität der äußeren Membran, wodurch der Zugang für Cefuroxim zu Penicillinbindenden 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:

Siehe Tabelle auf Seite 4.

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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand vom Januar 2016. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Cefuroximaxetil in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11 am Ende dieser Fachinformation.

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Vermehrtes Wachstum von <i>Candida</i>		Vermehrung 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>	Kopfschmerz, Schwindel		
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen	pseudomembranöse Kolitis
<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

*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.

# Cefurax 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Erreger	Grenzwerte (mg/l)	
	S	R
Enterobacteriaceae <sup>1,2</sup>	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	– <sup>3</sup>	– <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C und G	– <sup>4</sup>	– <sup>4</sup>
<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 <sup>1</sup>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Die Cephalosporin-Grenzwerte für *Enterobacteriaceae* erfassen alle klinisch relevanten Resistenzmechanismen (einschließlich ESBL und plasmidvermittelte AmpC). Einige Beta-laktamasen-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 und zwingend erforderlich.

<sup>2</sup> Nur unkomplizierte Harnwegsinfekte (Zystitis) (siehe Abschnitt 4.1).

<sup>3</sup> Für 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.

<sup>4</sup> Die Betalaktam-Empfindlichkeit beta-hämolyisierender Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird von deren Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

<sup>5</sup> 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

<u>Üblicherweise empfindliche Spezies</u>
<u>Gram-positive Aerobier:</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)*
Koagulase-negative Staphylokokken Spezies (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>
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 %). Cefuroximaxetil Suspension 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 Plasmaeiweißbindung 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, Pleurasekret, Gelenkflüssigkeit, Synovialflüssigkeit, interstieller 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 m<sup>2</sup>.

### 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 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.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Sucrose, Stearinsäure, Bananen-Aroma (S/504/A04;Givaudan), Natriumdodecylsulfat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr eingenommen werden!

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension: 10 Tage

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

Die zubereitete Suspension ist nach der Herstellung bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) 10 Tage haltbar.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit 40,75 g Granulat zur Herstellung von 50 ml Suspension [N 1]

Flasche mit 81,49 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Suspension [N 2]

Jede Packung enthält als Zubehör eine 5 ml Dosierspritze und einen skalierten Messbecher.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

#### Hinweise zur Zubereitung/Verabreichung

Die Flasche muss vor der Einnahme des Arzneimittels kräftig geschüttelt werden.

Die rekonstituierte Suspension kann im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C 10 Tage lang aufbewahrt werden.

Falls gewünscht kann die Cefurax 125 mg/5 ml-Suspension aus dem Mehrdosisbehältnis in kalten Fruchtsäften oder milchhaltigen Getränken weiter verdünnt werden, muss dann aber sofort eingenommen werden.

#### Hinweise zur Rekonstitution der Suspension in Mehrdosisbehältnissen

- Schütteln Sie die Flasche, um das Granulat aufzulockern. Entfernen Sie den kindersicheren Verschluss durch Niederdrücken und gleichzeitiges Drehen des Deckels in Pfeilrichtung.
- Packung mit einer Flasche für 50 ml Suspension:**  
Füllen Sie den Messbecher bis zur 15 ml-Markierung mit Leitungswasser, geben Sie die Wassermenge auf einmal in die Flasche und setzen Sie den Verschluss wieder auf.  
**Packung mit einer Flasche für 100 ml Suspension:**  
Füllen Sie den Messbecher bis zur 20 ml-Markierung mit Leitungswasser, geben Sie die Wassermenge auf einmal in die Flasche und setzen Sie den Verschluss wieder auf.
- Drehen Sie die Flasche auf den Kopf und schütteln Sie sie (mindestens 30 Sekunden lang) kräftig.
- Stellen Sie die Flasche hin, warten Sie einen Moment und füllen Sie die Flasche mit Hilfe des Messbechers bis zur Füllmarkierung mit Wasser auf und verschließen Sie diese.
- Schütteln Sie die Flasche nochmals kräftig. Die Suspension ist jetzt gebrauchsfertig.
- Lagern Sie die Flasche sofort bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank.

#### **Hinweis**

Nach längerem Stehen trennt sich die Suspension in zwei Phasen. Daher ist es wichtig, die Suspension vor jeder Anwendung kräftig zu schütteln. Die Qualität der Suspension ist nicht beeinträchtigt, wenn kleine sichtbare Partikel bleiben, die sich nicht auflösen.

#### Hinweise zur Verwendung der Dosierspritze

- Schütteln Sie die Flasche unmittelbar vor jeder Einnahme 30 Sekunden lang kräftig, bis die Suspension wieder flüssig ist.
- Entfernen Sie den Verschluss von der Flasche und führen Sie die Spritze mit dem aufgesetzten Adapter in den Flaschenhals ein. Schieben Sie sie komplett vor, bis der Adapter fest im Flaschenhals fixiert ist. Drehen Sie die Flasche mit der eingesetzten Spritze auf den Kopf.
- Ziehen Sie den Kolben im Spritzenzylinder auf, bis der Rand des Spritzenzylinders mit der Kolbenmarkierung für die erforderliche Dosis auf einer Linie liegt.
- Drehen Sie die Flasche mit der Spritze wieder in die aufrechte Position. Ziehen Sie die Spritze aus der Flasche, so dass der Kunststoffadapter im Flaschenhals verbleibt. Halten Sie dabei die Spritze und den Kolben gut fest, damit sich der Kolben nicht verschiebt.
- Setzen Sie den Patienten aufrecht hin und führen Sie die Dosierspritze in Richtung der Wangeninnenseite in den Mund des Patienten ein.
- Drücken Sie sanft auf den Kolben der Spritze und führen Sie so das Arzneimittel langsam zu, ohne einen Würgeiz zu verursachen. Sie dürfen das Arzneimittel NICHT in einem Strahl herauspritzen.
- Nach Verabreichung der Dosis setzen Sie den Verschluss wieder auf die Flasche, ohne den Kunststoffadapter zu entfernen. Nehmen Sie die Spritze auseinander und waschen Sie sie sorgfältig mit frischem Leitungswasser. Lassen Sie den Kolben und den Spritzenzylinder an der Luft trocknen.

#### Entnahme der gebrauchsfertigen Suspension mit dem Messbecher

- Die Flasche unmittelbar vor jeder Einnahme 30 Sekunden lang kräftig schütteln, bis die Suspension wieder flüssig ist.
- Den Messbecher bis zur verordneten Anzahl der Milliliter (ml) auffüllen.
- Nach Einnahme der Suspension sollte der Messbecher mit Wasser gefüllt werden, damit die Restmengen der Suspension aufgenommen werden und eine vollständige Einnahme der Einzeldosis gewährleistet ist.
- Die Flasche nach jedem Gebrauch gut verschließen.
- Vor jeder Einnahme muss die Flasche kräftig geschüttelt werden, bis die Suspension wieder flüssig ist.

Die rekonstituierte Suspension oder das Granulat dürfen nicht mit heißen Flüssigkeiten gemischt werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Str. 8–10  
 13435 Berlin  
 Deutschland  
 Tel.: +49 30 71094-4200  
 Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

53800.00.00

# Cefurax 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24.06.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
21.05.2008

## 10. STAND DER INFORMATION

02/2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent  
Siehe Tabelle rechts oben.

### Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i> §
<i>Proteus mirabilis</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> ¶
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Escherichia coli</i> & ¶
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediär und -resistent)

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 9.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> (nur unkomplizierte HWI) <sup>1)</sup>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>3)</sup>	– <sup>3)</sup>	– <sup>3)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l

<sup>1)</sup> Der Grenzwert bezieht sich ausschließlich auf *E. coli*, *Klebsiella* spp. (außer *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. und *P. mirabilis*.

<sup>2)</sup> Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin/Cefoxitin übernommen. Methicillin(Oxacillin/Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden als resistent gegen Cephalosporine bewertet.

<sup>3)</sup> Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

### Andere Mikroorganismen

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

¶ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

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

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin