

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefuroxim Swyssi 1,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Cefuroxim als Cefuroxim-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält 81,2 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Ein weißes bis leicht gelbes rieselfähiges Pulver.

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert im Bereich 5,5 – 8,5 und eine Osmolalität im Bereich 302 – 635 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefuroxim Swyssi ist indiziert zur Behandlung der unten aufgeführten 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: Cellulitis, 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 Vorbeugung von Infektionen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit durch anaerobe Organismen verursacht wurden, ist Cefuroxim zusammen mit weiteren geeigneten antibakteriellen Mitteln anzuwenden.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Mitteln 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: Cellulitis, Erysipel und Wundinfektionen.	
Intraabdominelle Infektionen	
Komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis	1,5 g alle 8 Stunden (intravenös oder intramuskulär)
Schwere Infektionen	750 mg alle 6 Stunden (intravenös) 1,5 g alle 8 Stunden (intravenös)
Prophylaxe von Infektionen bei gastrointestinalen, gynäkologischen (einschließlich Kaiserschnitt) und orthopädischen Operationen	1,5 g bei der Narkoseeinleitung. Dies kann durch zwei 750 mg Dosen (intramuskulär) nach 8 und 16 Stunden ergänzt werden.
Prophylaxe von Infektionen bei kardiovaskulären und ösophagealen Operationen	1,5 g bei Narkoseeinleitung, gefolgt von 750 mg (intramuskulär) alle 8 Stunden für weitere 24 Stunden.

Tabelle 2. Kinder < 40 kg

	Säuglinge und Kleinkinder > 3 Wochen und Kinder < 40 kg	Säuglinge (Geburt bis 3 Wochen)
Ambulant erworbene Lungenentzündung	30 bis 100 mg/kg/Tag (intravenös) verteilt auf 3 oder 4 Einzeldosen; eine Dosis von 60 mg/kg/Tag ist für die meisten Infektionen geeignet.	30 bis 100mg/kg/Tag (intravenös) verteilt auf 2 oder 3 Einzeldosen (siehe Abschnitt 5.2)
Komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis		
Infektionen des Weichteilgewebes: Cellulitis, Erysipel und Wundinfektionen		
Intraabdominelle Infektionen		

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher wird, wie bei allen solchen Antibiotika, bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, die Dosierung von Cefuroxim Swyssi entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren.

Tabelle 3. Empfohlene Dosierung von Cefuroxim Swyssi bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	T _{1/2} (Stunden)	Dosierung (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7-2,6	Es ist nicht notwendig, die Standarddosis (750 mg bis 1,5 g dreimal täglich) zu reduzieren.
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3-6,5	750 mg zweimal täglich
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8-22,3	750 mg einmal täglich
Hämodialyse-Patienten	3,75	Am Ende jeder Dialysesitzung ist eine zusätzliche 750 mg-Dosis intravenös oder intramuskulär zu geben; neben der parenteralen Anwendung kann Cefuroxim-Natrium auch in die Peritonealdialyselösung gegeben werden (üblicherweise 250 mg pro 2 Liter Dialyseflüssigkeit).
Patienten mit Nierenversagen auf Intensivstationen, bei denen eine kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse (CAVH) oder High-Flux-Hämofiltration (HF) durchgeführt wird	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg zweimal täglich; bei Low-Flux-Hämofiltration ist die bei eingeschränkter Nierenfunktion empfohlene Dosierung einzuhalten.

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 Swyssi ist entweder als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten direkt in eine Vene oder über einen Infusionsschlauch oder als Infusion über 30 bis 60 Minuten oder als tiefe intramuskuläre Injektion zu verabreichen.

Intramuskuläre Injektionen sind mitten in den Bauch eines relativ großen Muskels zu injizieren, wobei nicht mehr als 750 mg an einer Stelle zu injizieren sind. Dosen über 1,5 g sind intravenös zu verabreichen. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cefuroxim, andere Cephalosporine oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Monobactame und Carbapeneme) in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zum Kounis-Syndrom (akuter allergischer koronarer Arteriospasmus, der zu einem Myokardinfarkt führen kann, siehe Abschnitt 4.8) führten. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung mit Cefuroxim sofort abzubrechen und es sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Vor Beginn der Behandlung ist festzustellen, ob bei dem Patienten in der Vorgeschichte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefuroxim, andere Cephalosporine oder andere Betalaktame aufgetreten sind. Vorsicht ist geboten, wenn Cefuroxim an Patienten verabreicht wird, die in der Vorgeschichte eine nicht-schwere Überempfindlichkeit gegen andere Betalaktame hatten.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARS)

Schwere kutane Nebenwirkungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cefuroxim berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sind die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Nebenwirkungen hindeuten, muss Cefuroxim sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Cefuroxim eine schwerwiegende Nebenwirkung wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cefuroxim bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Gleichzeitige Behandlung mit stark wirkenden Diuretika oder Aminoglykosiden

Hochdosierte Cephalosporin-Antibiotika sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die gleichzeitig mit stark wirkenden Diuretika wie Furosemid oder Aminoglykosiden behandelt werden. Bei Anwendung dieser Kombinationen wurde über Nierenfunktionsstörungen berichtet. Die Nierenfunktion ist bei älteren Patienten und Patienten mit bekannter vorbestehender Nierenfunktionsstörung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Überbesiedelung mit nicht empfindlichen Mikroorganismen

Die Anwendung von Cefuroxim kann zu vermehrtem Wachstum von *Candida* führen. Bei längerer Anwendung kann es auch zu vermehrtem Wachstum anderer, nicht empfindlicher Mikroorganismen (z. B. Enterokokken und *Clostridioides difficile*) kommen, was eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiierter pseudomembranöser Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann. Diese Diagnose ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Cefuroxim an Durchfall leiden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung der Therapie mit Cefuroxim und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridioides difficile* müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind nicht zu verabreichen.

Intrakamerale Anwendung und Augenerkrankungen

Cefuroxim ist nicht für die intrakamerale Anwendung bestimmt. Einzelfälle und Häufungen von schwerwiegenden ophthalmologischen Nebenwirkungen wurden nach der nicht zugelassenen intrakameralen Anwendung von Cefuroxim-Natrium, das aus für die intravenöse/intramuskuläre Verabreichung zugelassenen Durchstechflaschen hergestellt worden waren, gemeldet. Zu diesen Nebenwirkungen gehörten Makulaödem, Netzhautödem, Netzhautablösung, Netzhauttoxizität, Sehstörungen, verminderte Sehschärfe, verschwommenes Sehen, Hornhauttrübung und Hornhautödem.

Intraabdominelle Infektionen

Aufgrund seines Wirkspektrums ist Cefuroxim nicht für die Behandlung von Infektionen geeignet, die durch gramnegative, nicht fermentierende Bakterien verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Beeinträchtigung diagnostischer Tests

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

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

Da beim Ferricyanid-Test ein falsch negatives Ergebnis auftreten kann, wird empfohlen, bei Patienten, die Cefuroxim-Natrium erhalten, entweder die Glucoseoxidase- oder die Hexokinase-Methode zur Blut- bzw. Plasmazuckerbestimmung anzuwenden.

Wichtige Informationen über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 81,2 mg (3,53 mmol) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4 % 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 wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid verlängert die Ausscheidung des Antibiotikums und führt zu einem erhöhten maximalen Serumspiegel.

Potenziell nephrotoxische Arzneimittel und Schleifendiuretika

Hochdosierte Behandlungen mit Cephalosporinen sind bei Patienten, die stark wirkende Diuretika (z. B. Furosemid) oder potenziell nephrotoxische Präparate (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika) einnehmen, mit Vorsicht durchzuführen, da eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch solche Kombinationen nicht ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Wechselwirkungen

Bestimmung des Blut-/Plasmaglukosespiegels: siehe Abschnitt 4.4.

Die gleichzeitige Anwendung mit oralen Antikoagulantien kann zu einem Anstieg des INR-Werts (International Normalised Ratio) führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur wenige Daten über die Anwendung von Cefuroxim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cefuroxim Swyssi darf schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Es hat sich gezeigt, dass Cefuroxim die Plazenta passiert und nach intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung an die Mutter therapeutische Konzentrationen im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut erreicht.

Stillzeit

Cefuroxim wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Nebenwirkungen sind bei therapeutischen Dosen nicht zu erwarten, obwohl ein Risiko für Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute nicht ausgeschlossen werden kann. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder die Cefuroxim-Therapie zu unterbrechen oder zu beenden ist, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen 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 über die Auswirkungen von Cefuroxim auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Cefuroxim Auswirkungen 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 vorbestehenden Lebererkrankungen, und Reaktionen an der Injektionsstelle. Es gibt jedoch keine Hinweise auf eine Schädigung der Leber.

Bei den Häufigkeitskategorien, die den nachstehenden Nebenwirkungen zugeordnet sind, handelt es sich um Schätzungen, da für die meisten Reaktionen keine geeigneten Daten zur Berechnung der Inzidenz vorliegen. Darüber hinaus kann die Häufigkeit der mit Cefuroxim-Natrium verbundenen Nebenwirkungen je nach Indikation variieren.

Anhand von Daten aus klinischen Studien wurde die Häufigkeit von sehr häufigen bis seltenen Nebenwirkungen ermittelt. Die Häufigkeit aller anderen Nebenwirkungen (d. h. derjenigen, die mit einer Häufigkeit von <1/10 000 auftreten) wurde hauptsächlich anhand von Daten nach dem Inverkehrbringen ermittelt und bezieht sich eher auf eine Melderate als auf eine tatsächliche Häufigkeit.

Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen aller Schweregrade sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse, 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>			Überbesiedelung von <i>Candida</i> , Überbesiedelung von <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	Neutropenie, Eosinophilie, verminderte Hämoglobinkonzentration	Leukopenie, positiver Coombs Test	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>			Arzneimittelfieber, interstitielle Nephritis, Anaphylaxie, kutane Vaskulitis
<u>Herzerkrankungen</u>			Kounis-Syndrom

<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Gastrointestinale Störung	pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte	vorübergehender Anstieg des Bilirubins	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>		Hautausschlag, Urtikaria und Pruritus	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom, angioneurotisches Ödem, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>			Erhöhungen des Serumkreatinins, Erhöhungen des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und verminderte Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen und Thrombophlebitis		
<p><i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</i></p> <p>Cephalosporine als Klasse neigen dazu, sich an die Oberfläche der Zellmembran roter Blutkörperchen zu binden und mit gegen das Arzneimittel gerichteten Antikörpern zu reagieren, was zu einem positiven Coombs-Test (mit Auswirkungen auf Kreuzblutuntersuchungen) und sehr selten zu hämolytischer Anämie führen kann.</p> <p>Vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme oder des Bilirubins im Serum sind beobachtet worden, die in der Regel reversibel waren.</p> <p>Schmerzen an der intramuskulären Injektionsstelle treten bei höheren Dosen mit größerer Wahrscheinlichkeit auf. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass dies einen Grund für einen Therapieabbruch darstellt.</p>			

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu neurologischen Folgeerscheinungen einschließlich Enzephalopathie, Krämpfen und Koma führen. Symptome einer Überdosierung können auch auftreten, wenn die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht entsprechend angepasst wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Der Serumspiegel von Cefuroxim kann durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse verringert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Cefuroxim hemmt die bakterielle Zellwandsynthese durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Dies führt zur Unterbrechung der Biosynthese der Zellwand (Peptidoglykan), was zur Lyse und zum Tod der Bakterienzellen führt.

Resistenzmechanismus

Eine bakterielle Resistenz gegen Cefuroxim kann auf einen oder mehrere der folgenden Mechanismen zurückzuführen sein:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (extended-spectrum-beta-lactamasen, ESBL) und Amp-C-Enzyme, die in bestimmten aeroben gramnegativen Bakterienarten induziert oder stabil dereprimiert werden können;
- verminderte Affinität der Penicillin-bindenden Proteine für Cefuroxim;
- Undurchlässigkeit der äußeren Membran, die den Zugang von Cefuroxim zu Penicillin-bindenden Proteinen in gramnegativen Bakterien einschränkt;
- bakterielle Effluxpumpen.

Es ist zu erwarten, dass Organismen, die eine Resistenz gegen andere injizierbare Cephalosporine erworben haben, auch gegen Cefuroxim resistent sind. Je nach Resistenzmechanismus können Organismen mit erworbener Penicillinresistenz eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber 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 der erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen über die Resistenz sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist der Rat von Experten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen bekannt ist und der Nutzen des Mittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Cefuroxim ist in der Regel gegen die folgenden Mikroorganismen *in vitro* wirksam.

Üblicherweise empfindliche Arten
<u>Grampositive Aerobier:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) * <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegative Aerobier:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismen, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
<u>Grampositive Aerobier:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (Viridans-Gruppe)
<u>Gramnegative Aerobier:</u> <i>Citrobacter</i> spp. excl. <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. excl. <i>K. 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. excl. <i>P. penneri</i> und <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositive Anaerobier:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegative Anaerobier:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
<u>Grampositive Aerobier:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegative Aerobier:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i>

<i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratiamarcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositive Anaerobier:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegative 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 resistent gegen Cefuroxim.

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 lag die mittlere Maximalkonzentration im Serum zwischen 27 und 35 Mikrogramm/ml für eine 750-mg-Dosis und zwischen 33 und 40 Mikrogramm/ml für eine 1000-mg-Dosis und wurden innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach der Gabe erreicht. Nach intravenöser (i.v.) Dosen von 750 und 1500 mg lagen die Serumkonzentrationen nach 15 Minuten bei etwa 50 bzw. 100 Mikrogramm/ml.

AUC und C_{max} scheinen mit zunehmender Dosis über den Einzeldosisbereich von 250 bis 1000 mg nach i.m.- und i.v.-Verabreichung linear zu steigen. Nach wiederholter intravenöser Gabe von 1500 mg alle 8 Stunden gab es keine Hinweise auf eine Akkumulation von Cefuroxim im Serum gesunder Freiwilliger.

Verteilung

Die Proteinbindung wird mit 33 bis 50 % angegeben, je nach verwendeter Methode. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen liegt zwischen 9,3 und 15,8 l/1,73 m² nach i.m.- oder i.v.-Gabe im Dosisbereich von 250 bis 1000 mg. 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 intramuskulärer oder intravenöser Injektion beträgt etwa 70 Minuten. Innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe wird Cefuroxim fast vollständig (85 bis 90 %) in Form der unveränderten Substanz im Urin ausgeschieden. Der Großteil des Cefuroxims wird innerhalb der ersten 6 Stunden eliminiert. Die durchschnittliche renale Clearance liegt zwischen 114 und 170 ml/min/1,73 m² nach i.m.- oder i.v.-Verabreichung im Dosisbereich von 250 bis 1000 mg.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Nach einer einzigen intravenösen Bolusinjektion von 1000 mg Cefuroxim-Natrium wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cefuroxim zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Ältere Patienten

Nach i.m.- oder i.v.-Verabreichung sind die Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Cefuroxim bei älteren Patienten ähnlich wie bei jüngeren Patienten mit gleichwertiger Nierenfunktion. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion größer ist, ist bei der Auswahl der Cefuroxim-Dosis vorsichtig vorzugehen, und es kann sinnvoll sein, die Nierenfunktion zu überwachen (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 mit 60 bis 90 Minuten jedoch vergleichbar wie bei Erwachsenen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Wie bei allen Antibiotika dieser Art wird empfohlen, bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (d. h. $Cl_{cr} < 20$ ml/Minute) die Dosierung von Cefuroxim zu verringern, um die langsamere Ausscheidung auszugleichen (siehe Abschnitt 4.2). Cefuroxim wird durch Hämodialyse und Peritonealdialyse wirksam aus dem Körper entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Cefuroxim in erster Linie über die Niere ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Leberfunktion Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Cefuroxim hat.

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 über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Cefuroxim für die einzelnen Zielspezies bleibt (d. h. %T > MHK).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Aktivität der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase im Rattenurin wird durch verschiedene Cephalosporine gehemmt, das Ausmaß dieser Hemmwirkung ist aber unter Cefuroxim vergleichsweise geringer ausgeprägt. Dies könnte im Hinblick auf die Beeinträchtigung von klinischen Laboruntersuchungen am Menschen von Bedeutung sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

Cefuroxim darf nicht in der Spritze mit Aminoglykosid-Antibiotika gemischt werden.

Der pH-Wert von 2,74 % w/v Natriumbicarbonat-Injektionslösung BP beeinträchtigt die Farbe der Lösung erheblich, weshalb diese Lösung nicht für die Verdünnung von Cefuroxim empfohlen wird. Bei Patienten, die eine Natriumbicarbonat-Injektion als Infusion erhalten, kann das Cefuroxim jedoch bei Bedarf in den Schlauch des Verabreichungsgeräts gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösungen wurde für 24 Stunden bei einer Temperatur von 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung (usw.) hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Entsorgen Sie den restlichen Inhalt nach Gebrauch.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zu den Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefuroxim Swyssi 1,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist in farblosen 15 ml-Durchstechflaschen aus Glas Typ III, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumkappe, erhältlich.

Die Durchstechflaschen sind in Kartons mit 1, 5, 10, 25, 50, 60 oder 100 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Rekonstitution

Tabelle 4. Zugabevolumina und Lösungskonzentrationen, die bei der Verwendung von Teildosierungen hilfreich sein können.

Zugabevolumina und Lösungskonzentrationen, die bei der Verwendung von Teildosierungen hilfreich sein können				
<u>Größe der Durchstechflasche</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Physikalische Form</u>	<u>Wassermenge, die zugegeben werden muss (ml)</u>	<u>Ungefähre Cefuroxim-Konzentration (mg/ml)**</u>
1,5 g	intramuskulär	Suspension	6 ml	216
	intravenöser Bolus	Lösung	mindestens 15 ml	94
	Intravenöse Infusion	Lösung	15 ml*	94

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

** *Das resultierende Volumen der Cefuroxim-Lösung im Rekonstitutionsmedium wird durch den Verdrängungsfaktor des Arzneimittels vergrößert, was zu den angegebenen Konzentrationen in mg/ml führt.*

Die Farbe der rekonstituierten Lösungen ist hellgelb bis bernsteinfarben. Die Farbe der rekonstituierten Suspension ist weiß bis hellgelb.

Kompatibilität

Cefuroxim-Natrium ist mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten kompatibel. Es behält seine Wirksamkeit bis zu 24 Stunden lang bei 2 bis 8 °C in:

- 0,9 % w/v Natriumchlorid
- 5 % Glukose
- Natriumchlorid 0,9 % + Glukose 5 %
- Natriumchlorid 0,45 % + Glukose 5 %
- 10 % Glukose
- Ringer-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swyssi AG
Lyoner Straße 15
60528 Frankfurt am Main,
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.