

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GRÜNCEF® 500 mg/5 ml Trockensaft, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml (= 1 Messlöffel) der gebrauchsfertigen Suspension zum Einnehmen enthalten: 524,8 mg Cefadroxil-Monohydrat, entsprechend 500 mg Cefadroxil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Saccharose (Zucker).

Ein Messlöffel (= 5 ml) GRÜNCEF 500 mg/5 ml Trockensaft enthält 2,31 g Saccharose (Zucker).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Dieses Arzneimittel enthält 4 mg Natriumbenzoat pro 5 ml gebrauchsfertiger Suspension.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weißes bis fast weißes, feines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

GRÜNCEF ist angezeigt bei Kindern ab 28 Tage und Erwachsenen zur Behandlung durch cefadroxilempfindliche Keime verursachter Infektionen

- der Atemwege
- im Bereich der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches
- der Harn- und Geschlechtsorgane
- der Haut und der Weichteilgewebe
- der Knochen und Gelenke

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von GRÜNCEF richtet sich nach Art und Schwere der Infektion und muss in jedem Einzelfall vom Arzt festgelegt werden.

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierempfehlungen:

Früh- und Neugeborene bis unter 28 Tage

GRÜNCEF ist zur Behandlung von Früh- und Neugeborenen nicht zugelassen. Außerdem ist GRÜNCEF aufgrund der Darreichungsform zur Behandlung von Früh- und Neugeborenen nicht geeignet.

Säuglinge ab 28 Tagen, Kleinkinder und Kinder bis zu einem Körpergewicht von 40 kg

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Säuglinge ab 28 Tagen, Kleinkinder und Kinder bis

zu einem Körpergewicht von 40 kg bei normaler Nierenfunktion durchschnittlich eine Tagesdosis von 50 mg Cefadroxil/kg Körpergewicht, aufgeteilt in 2 Einzelgaben.

Je nach Schweregrad der Erkrankung und Empfindlichkeit der Erreger kann die Tagesdosis bis auf 100 mg Cefadroxil/kg Körpergewicht, aufgeteilt in 2 bis 3 Einzelgaben, erhöht werden.

Zur Therapie der Streptokokken-Tonsillopharyngitis ist die halbe Dosis (25 mg Cefadroxil/kg Körpergewicht) ausreichend. Diese Tagesdosis wird auf einmal verabreicht und sollte möglichst immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Erwachsene, Jugendliche ab 12 Jahren und Kinder ab 40 kg Körpergewicht

Erwachsene, Jugendliche ab 12 Jahren und Kinder ab 40 kg Körpergewicht und mit normaler Nierenfunktion erhalten im Allgemeinen zweimal 1 g Cefadroxil pro Tag. Die Einzeldosen sollten möglichst im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Je nach Schweregrad der Erkrankung und Empfindlichkeit der Erreger kann die Tagesdosis bis auf 4 g Cefadroxil erhöht werden. Hierfür steht die höher konzentrierte Darreichungsform GRÜNCEF 1 g, Tabletten zur Verfügung.

Zur Therapie der Streptokokken-Tonsillopharyngitis ist die Gabe von 1 g Cefadroxil einmal pro Tag ausreichend. Diese Tagesdosis sollte möglichst immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Dosierungsempfehlungen

Einen Anhaltspunkt für die Dosierung der gebrauchsfertigen Suspension gibt folgende Tabelle. Der entscheidende Parameter für die Dosierung ist das Körpergewicht des Kindes.

Zur korrekten Einnahme der Dosis ist der Packung ein Messlöffel beigelegt. Der Messlöffel enthält Markierungen bei 1,25 ml (= ¼ Messlöffel), 2,5 ml (= ½ Messlöffel) und 5,0 ml (= 1 Messlöffel). Zum Abmessen von 3,75 ml können ½ Messlöffel und ¼ Messlöffel nacheinander appliziert werden.

| Ungefähres Alter | Durchschnittliches Körpergewicht | Dosierungsempfehlung/Tag* | | | |
|---|----------------------------------|---|---|---------------------|---|
| | | Alle Indikationen (außer Tonsillopharyngitis) | | Tonsillopharyngitis | |
| Säuglinge ab 28 Tagen bis unter 3 Monaten | 5 kg | 2 x täglich | 125 mg (1,25 ml entspr. ¼ Messlöffel) | 1 x täglich | 125 mg (1,25 ml entspr. ¼ Messlöffel) |
| Säuglinge und Kleinkinder ab 3 Monaten bis unter 1 Jahr | 10 kg | 2 x täglich | 250 mg (2,5 ml entspr. ½ Messlöffel) | 1 x täglich | 250 mg (2,5 ml entspr. ½ Messlöffel) |
| Kleinkinder ab 1 Jahr bis unter 2 Jahren | 15 kg | 2 x täglich | 375 mg (3,75 ml entspr. ½ + ¼ Messlöffel) | 1 x täglich | 375 mg (3,75 ml entspr. ½ + ¼ Messlöffel) |
| Kinder ab 2 Jahren bis unter 6 Jahren | 20 kg | 2 x täglich | 500 mg (5 ml entspr. 1 Messlöffel) | 1 x täglich | 500 mg (5 ml entspr. 1 Messlöffel) |
| Kinder ab 6 Jahren bis unter 10 Jahren | 30 kg | 2 x täglich | 750 mg (7,5 ml entspr. 1 ½ Messlöffel) | 1 x täglich | 750 mg (7,5 ml entspr. 1 ½ Messlöffel) |
| Kinder ab 10 Jahren sowie Jugendliche und Erwachsene** | ≥ 40 kg | 2 x täglich | 1000 mg (10 ml entspr. 2 Messlöffel) | 1 x täglich | 1000 mg (10 ml entspr. 2 Messlöffel) |

* Die Dosierungsempfehlung beruht auf der Berechnungsgrundlage 50 mg/kg Körpergewicht/Tag (alle anderen Indikationen) bzw. 25 mg/kg Körpergewicht/Tag (Tonsillopharyngitis).

** Für Kinder ab 6 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg sowie für Erwachsene und Jugendliche steht eine höher konzentrierte Darreichungsform (GRÜNCEF 1 g, Tabletten) zur Verfügung.

Dosierung bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) muss der individuelle Wert zugrunde gelegt werden. Die Initialdosis soll der eines Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen. Die Erhaltungsdosis ist, wie in der folgenden Tabelle angegeben, zu reduzieren.

Dosis und Dosierungsintervalle bei eingeschränkter Nierenfunktion

| Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche) | Serum-Kreatinin (mg/100 ml) | Initialdosis (mg) | Erhaltungsdosis (mg) | Dosierungsintervall |
|---|-----------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| 50 bis 25 | 1,4 bis 2,5 | 1000 | 500 | alle 12 Stunden |
| 25 bis 10 | 2,5 bis 5,6 | 1000 | 500 | alle 24 Stunden |
| 10 bis 0 | > 5,6 | 1000 | 500 | alle 36 Stunden |

Bei forcierter Diurese wird ein Absinken der Blutspiegel herbeigeführt.

Dosierung bei Leberinsuffizienz

Keine Anpassung erforderlich.

Hämodialyse

Bei Patienten mit Hämodialyse gibt man jeweils am Ende eines Hämodialyse-Vorgangs einmalig eine zusätzliche Dosis von 500 bis 1000mg Cefadroxil.

Ältere Patienten

Da Cefadroxil über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Dosis, falls erforderlich, wie im Abschnitt „Dosierung bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz“ beschrieben, angepasst werden. Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion sind keine speziellen Dosisanpassungen notwendig.

Art der Anwendung

Hinweise zur Herstellung der Suspension zum Einnehmen von GRÜNCEF siehe Abschnitt 6.6.

Die zubereitete Suspension wird unverdünnt mit Hilfe des Messlöffels eingenommen. Vor jeder weiteren Einnahme ist die Suspension wieder kräftig zu schütteln.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen nennenswerten Einfluss auf die biologische Verfügbarkeit und damit auf die therapeutische Wirksamkeit von Cefadroxil. Magenempfindliche Patienten sollten GRÜNCEF nach dem Essen einnehmen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer ist vom Ansprechen der Erreger bzw. von der Schwere der Infektion abhängig.

Die Einnahme soll nach Keimbeseitigung und Abklingen des klinischen Erscheinungsbildes noch 2 bis 3 Tage fortgesetzt werden.

Im Allgemeinen ist eine Therapiedauer zwischen 5 und 10 Tagen ausreichend. Bei Infektionen mit betahämolyisierenden Streptokokken sollte die Behandlungsdauer, wie bei anderen Antibiotika auch, mindestens 10 Tage betragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cefadroxil, andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder andere Betalaktame (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Bei Auftreten allergischer Reaktionen (Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Abfallen des Blutdrucks und erhöhte Herzfrequenz, Atemprobleme, Kollaps, anaphylaktischer Schock etc.) muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden, und es müssen geeignete Gegenmaßnahmen getroffen werden.

Mit besonderer Vorsicht sollte GRÜNCEF bei Personen angewendet werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

Bei Patienten mit bekannter, nicht schwerer Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder andere Nicht-Cephalosporin-Betalaktame sollte Cefadroxil mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da hier Kreuzallergien auftreten (Häufigkeit 5 bis 10%) (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten; die Dosierung muss entsprechend dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Cephalosporine werden als Auslöser von Krämpfen diskutiert, insbesondere bei Patienten mit Nierenschäden, die ohne Dosisanpassung mit Cephalosporinen therapiert werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen unter einer Cephalosporintherapie sollte die Therapie abgebrochen werden und, wenn klinisch indiziert, entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Gastrointestinale Störungen in der Vorgeschichte

GRÜNCEF muss bei Patienten mit anamnestisch bekannten gastrointestinalen Störungen, besonders bei Colitis, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Magen-Darm-Störungen

Bei Patienten mit schweren Magen- und Darm-Störungen, mit Erbrechen und Durchfällen sollte von der Behandlung mit Cefadroxil abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist. Es sollte dann ein injizierbares Cephalosporin in Erwägung gezogen werden.

Pseudomembranöse Colitis

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö, während oder nach Abschluss der Therapie, ist an eine mit Antibiotikatherapie in Zusammenhang stehende pseudomembranöse Colitis zu denken. In diesem Fall muss GRÜNCEF unverzüglich abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Antiperistaltika sind kontraindiziert.

Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung sind häufige Kontrollen des Blutbildes sowie regelmäßige Leber- und Nierenfunktionstests angeraten. Außerdem können bei Langzeitanwendung von Cefadroxil Superinfektionen mit Pilzen (z.B. Candida) auftreten.

Weitere Hinweise

Bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen oder Infektionen, die eine höhere Dosierung oder wiederholte Anwendung erfordern, kann die parenterale Anwendung von Cephalosporinen von Vorteil sein.

Die Anwendung von GRÜNCEF kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall kann die Wirksamkeit dieses Arzneimittels und/oder anderer eingenommener Arzneimittel (wie z. B. oraler Kontrazeptiva) beeinträchtigt werden.

Unter der Behandlung mit Cefadroxil ist darauf zu achten, dass in seltenen Fällen ein falsch positives Ergebnis des Coombs-Tests auftreten kann. Ebenfalls kann der Nachweis von Harnzucker falsch positiv ausfallen, wenn mit nichtenzymatischen Methoden, wie z.B. Benedict-, Fehling- oder Kupfersulfat-Lösung, getestet wird.

Hinweis bei Zucker-Unverträglichkeit

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten GRÜNCEF nicht einnehmen.

GRÜNCEF kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Ein Messlöffel (5 ml) GRÜNCEF enthält 2,31 g Saccharose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

GRÜNCEF enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml gebrauchsfertiger Suspension, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antibiotika

GRÜNCEF sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika/Antibiotika, wie z.B. Tetracyclinen, Erythromycin, Sulfonamiden oder Chloramphenicol, kombiniert werden, da antagonistische Effekte auftreten können.

Antikoagulanzen/Thrombozyten-Aggregations-Hemmer

Bei gleichzeitiger Langzeitanwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozyten-Aggregations-Hemmern sind häufige Kontrollen der Gerinnungsparameter erforderlich, um hämorrhagische Komplikationen zu vermeiden.

Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B, Colistin oder hoch dosierte Schleifendiiuretika

Eine Behandlung mit GRÜNCEF in Kombination mit Aminoglykosid-Antibiotika, Polymyxin B, Colistin oder hoch dosierten Schleifendiiuretika ist zu vermeiden, da solche Kombinationen verstärkte nephrotoxische Wirkungen aufweisen können.

Colestyramin

Cefadroxil bindet an Colestyramin, was zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Cefadroxil führt.

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid reduziert die renale Elimination von Cefadroxil, daher können die Plasmakonzentrationen von Cefadroxil erhöht sein, wenn es gleichzeitig mit Probenecid verabreicht wird.

Eine forcierte Diurese zieht ein Sinken der Cefadroxil-Konzentrationen im Blut nach sich (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Cefadroxil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen von Cefadroxil. Aufgrund der fehlenden klinischen Erfahrung sollte GRÜNCEF, insbesondere in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Cefadroxil geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es deshalb zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprosspilzbesiedlung kommen, sodass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen. GRÜNCEF sollte in der Stillzeit nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass unter der Therapie mit GRÜNCEF die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| Organklasse | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) | Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|--|--------------------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | Superinfektion und Kolonisation mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen (z. B. Mundsoor, Vaginitis) bei langfristiger oder wiederholter Anwendung. |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | reversible Blutbildveränderungen (Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie) sind allergischer und toxischer Art. | | hämolytische Anämie. | |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeitsreaktionen wie Arzneimittelfieber, Exantheme, Gelenkschmerzen, angioneurotisches Ödem, Pruritus und Urtikaria. | | | anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4), Erythema exsudativum multiforme (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom). |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Nervosität und Schlafstörungen bei Hochdosistherapie oder bei stark eingeschränkter Nierenfunktion, Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4). |
| Augenerkrankungen | | | | Sehstörungen, über deren Kausalzusammenhang jedoch keine Aussagen gemacht werden können. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Magendrücken, Übelkeit, Zungenbrennen meist leichter Natur und häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie rasch abklingend. | | | pseudomembranöse Enterocolitis (siehe Abschnitt 4.4), reversible Zahnverfärbungen. |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Anstieg von AP, SGOT und SGPT. | Lebererkrankungen einschließlich Cholestase. | | |
| Erkrankungen der Niere und Harnwege | | Nierenerkrankungen mit vorübergehendem Anstieg des Harnstickstoffs im Blut und des Serumkreatininspiegels, interstielle Nephritis. | | |

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Schwere allgemeine Vergiftungserscheinungen mit GRÜNCEF sind kaum zu erwarten und beim Menschen bisher auch nicht beobachtet worden. Vor dem Hintergrund der mit anderen Cephalosporinen gesammelten Erfahrungen sind jedoch folgende Symptome denkbar: Übelkeit, Halluzinationen, Hyperreflexie, extrapyramidale Symptome, Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma und Nierenfunktionsstörungen.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Symptomatische Behandlung sowie zusätzliche Überwachung von Wasser- und Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Haushalt und Nierenfunktion sind bis zur Wiederherstellung normaler Werte zu empfehlen. Aus dem Organismus kann Cefadroxil durch Hämodialyse entfernt werden. Während 6- bis 8-stündiger Dialyse nehmen die Serumkonzentrationen bei anurischen Patienten um ca. 75 % ab.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cefadroxil ist ein Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Oralcephalosporine.

ATC-Code: J01DB05

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Cefadroxil beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefadroxil kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefadroxil besitzt eine weitgehende Stabilität gegenüber Penicillinasen Grampositiver Bakterien, allerdings nur eine geringe Stabilität gegenüber plasmidkodierten Betalaktamasen (z.B. TEM, SHV), Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs) sowie chromosomal kodierten Betalaktamasen vom AmpC-Typ.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefadroxil: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefadroxil verantwortlich.

- Unzureichende Penetration von Cefadroxil durch die äußere Zellwand kann bei Gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.

- Durch Effluxpumpen kann Cefadroxil aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefadroxil besteht teilweise mit anderen Cephalosporinen sowie Penicillinen.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Cefadroxil erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

| Erreger | S | R |
|--|-----------------|-----------------|
| <i>Enterobacterales</i> ¹⁾ | ≤ 16 mg/l | > 16 mg/l |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ²⁾ | – ²⁾ | – ²⁾ |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ³⁾ | – ³⁾ | – ³⁾ |

¹⁾ Der Grenzwert gilt nur für Erreger von Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen.

²⁾ Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz

einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefadroxil in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefadroxil anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

| Üblicherweise empfindliche Spezies |
|--|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ° |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können |
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> + |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + |
| <i>Staphylococcus hominis</i> + |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> § |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> |
| Von Natur aus resistente Spezies |
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus</i> spp. |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit (Kategorien I und R) |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Andere Mikroorganismen |
| <i>Chlamydia</i> spp. |
| <i>Mycoplasma</i> spp. |

Die angegebenen Kategorisierungen basieren größtenteils auf Daten zu Cefaclor.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cefadroxil ist der aktive Wirkstoff.

Resorption

Erwachsene:

Cefadroxil ist magensäurestabil. Die nach oraler Verabreichung in mehreren Studien ermittelten Wiederauffindungsraten (siehe unten) im Urin lassen darauf schließen, dass Cefadroxil nach oraler Verabreichung fast vollständig resorbiert wird.

Nach einer Einzeldosis von 1000 mg Cefadroxil wurden nach den Ergebnissen mehrerer Studien im Serum nach 1 bis 2 Stunden maximale Spitzenkonzentrationen von etwa 20 bzw. 35 µg/ml erreicht.

In einer Überkreuzstudie mit 6 Probanden, die 1000 mg Cefadroxil nüchtern oder während eines Frühstücks oral erhielten, konnten hinsichtlich der Resorptionscharakteristik keine Unterschiede festgestellt werden.

Kinder:

Nach einer Einzeldosis von 25 mg/kg Körpergewicht werden im Serum von insgesamt 20 Kindern (8 Säuglingen und 12 Kleinkindern) nach 1 bis 2 Stunden maximale Spitzenkonzentrationen von $24,6 \pm 5,0$ µg/ml (Säuglinge) bzw. $20,4 \pm 4,5$ µg/ml (Kleinkinder) erreicht.

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz steigen die maximalen Serumkonzentrationen mit zunehmender Ausscheidungsschwäche der Niere an und werden später erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 18 bis 20%. Das Verteilungsvolumen liegt nach verschiedenen Untersuchungen zwischen 20 und 26 l.

Nach Verabreichung von 1 g Cefadroxil wurden von verschiedenen Untersuchern in Körpergeweben bzw. -flüssigkeiten folgende maximale Konzentrationen ermittelt:

Respirationstrakt:

Sputum ($1,58 \pm 0,33$ µg/ml), Bronchialschleimhaut ($5,6$ µg/g), Lungengewebe ($7,6 \pm 2,4$ µg/g), Pleuraflüssigkeit ($11,4 \pm 3,0$ µg/ml), Tonsillen ($3,5 \pm 2,12$ µg/g).

Muskuloskelettales System:

Muskel ($6,5 \pm 1,8$ µg/g), Knochen ($5,0 \pm 0,9$ µg/g), Wundsekrete, Synovialflüssigkeit ($11,0 \pm 1,7$ µg/ml), Gelenkkapsel ($7,8 \pm 1,5$ µg/g), Sehne ($10,8 \pm 1,4$ µg/g), Hautblasenflüssigkeit ($20,0 \pm 3,91$ µg/ml);

Leber, Galle:

Gallenblasengewebe ($9,5$ µg/g), Gallengangsgewebe ($12,8$ µg/g), Galle ($9,9$ µg/ml), Leberparenchym ($13,5$ µg/g);

Gynäkologie:

Amnionflüssigkeit ($4,3 \pm 1,1$ µg/ml), Plazenta ($1,9 \pm 0,3$ µg/g), fötales Blut ($6,7 \pm 0,7$ µg/ml), Nabelschnur ($4,0 \pm 0,2$ µg/g), Muttermilch, Eileiter ($7,8 \pm 1,6$ µg/g);

Sonstige:

Augenkammerwasser ($6,15$ µg/ml), Prostatagewebe ($13,4 \pm 2,8$ µg/g), Prostataflüssigkeit ($5,6 \pm 0,9$ µg/ml), Nierengewebe ($62,4 \pm 35,0$ µg/g).

Biotransformation

Cefadroxil wird nicht metabolisiert.

Elimination

Erwachsene:

Nach 24 Stunden wurden in verschiedenen Untersuchungen 77 bis 97% der verabreichten Dosis in aktiver, unveränderter Form im Urin wiedergefunden. Die renale Ausscheidung von Cefadroxil erfolgt vorwiegend durch glomeruläre Filtration, während ein geringer Anteil tubulär sezerniert wird.

Bei 5 Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde nach einer Einzeldosis von 1 g Cefadroxil für die totale Clearance ein Wert von $172,4 \pm 37,0$ ml/min ermittelt, die renale Clearance lag bei $166,7 \pm 37,0$ ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei nieren- gesunden Probanden nach verschiedenen Untersuchungen nach Gabe von 1 g Cefadroxil 1,4 bis 2,5 Stunden.

Kinder:

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 25 mg/kg Körpergewicht an insgesamt 20 Kindern (8 Säuglingen und 12 Kleinkindern) wurde für Kleinkinder eine Eliminationshalbwertszeit von 1,8 Stunden, für Säuglinge von 2,3 Stunden ermittelt.

Niereninsuffizienz:

In einer Untersuchung an 5 Probanden mit normaler Nierenfunktion und 20 Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlichen Grades, die eine Einzeldosis von 1 g Cefadroxil erhielten, wurde bei dialysepflichtigen Patienten im Vergleich mit Nierengesunden ein Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von 1,4 auf bis zu 25,5 Stunden beobachtet.

Hämodialyse:

In einer Studie mit 5 Patienten mit Hämodialyse, die 1 g Cefadroxil oral erhielten, sank die Eliminationshalbwertszeit unter Hämodialyse von 21,7 auf 3,4 Stunden ab. Durch eine 6- bis 8-stündige Hämodialyse wurden ca. 63% des Wirkstoffs entfernt.

Linearität

Cefadroxil weist eine nichtlineare Pharmakokinetik auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten könnten. Außerdem zeigte sich in In-vivo- und In-vitro-Studien kein Hinweis auf ein reproduktionstoxisches oder mutagenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aromastoffe
Carmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Natriumbenzoat
Polysorbat 40
Saccharin-Natrium
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die zubereitete Suspension zum Einnehmen ist bei Zimmertemperatur (bis 25°C) 7 Tage oder im Kühlschrank (bis 8°C) 14 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche mit Pulver nicht über 30°C lagern.

Zur Aufbewahrung der zubereiteten Suspension siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Schraubverschluss

1 Flasche mit 6 g Wirkstoff zur Herstellung von 60 ml Suspension zum Einnehmen

1 Flasche mit 10 g Wirkstoff zur Herstellung von 100 ml Suspension zum Einnehmen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension:

Die Flasche mit dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zunächst leicht klopfen, um das Pulver zu lockern. Anschließend den kindersicheren Verschluss durch Drücken und gleichzeitiges Drehen nach links abnehmen. Nach dem Öffnen des Verschlusses zunächst prüfen, ob die Versiegelung intakt ist und fest mit dem Flaschenrand verbunden ist und anschließend die Versiegelung abziehen. Dann das Wasser portionsweise unter kräftigem Schütteln zugeben (die Gesamtmenge an frischem, kaltem Leitungswasser beträgt 38 ml für 60 ml GRÜNCEF 500 mg/5 ml Trockensaft bzw. 63 ml für 100 ml GRÜNCEF 500 mg/5 ml Trockensaft). Die erforderliche

Verdünnung ist erreicht und die Suspension gebrauchsfertig, wenn der Flüssigkeitsspiegel mit der Oberkante der Markierungslinie auf dem Flaschenetikett übereinstimmt; gegebenenfalls noch etwas Wasser nachfüllen. Die zubereitete Suspension wird dann unverdünnt mit Hilfe des Messlöffels eingenommen. Vor jeder weiteren Einnahme ist die Suspension wieder kräftig zu schütteln.

Verwenden Sie die Flasche nicht,

- bei Anzeichen von Undichtigkeit (z. B. Pulverrückstände außerhalb der Flasche)
- oder wenn Sie Klümpchen (Pulvernester) im Pulver bemerken.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2532.01.02

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

09.12.1982 / 04.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.