

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ximaract 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 50 mg Cefuroxim (als Cefuroxim-Natrium).
Nach Zubereitung mit 5 ml Lösungsmittel (siehe Abschnitt 6.6) enthält 0,1 ml Lösung 1 mg Cefuroxim.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antibiotische Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis nach Kataraktoperation (siehe Abschnitt 5.1).
Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Verwendung antibakterieller Substanzen sollen berücksichtigt werden, einschließlich der Richtlinien zur antibiotischen Prophylaxe bei Augenoperationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intrakameralen Anwendung. Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung.

Dosierung

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 ml der zubereiteten Lösung (siehe Abschnitt 6.6). Das entspricht 1 mg Cefuroxim.
NICHT MEHR ALS DIE EMPFOHLENE DOSIS INJIZIEREN (siehe Abschnitt 4.9).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die optimale Dosierung von Ximaract sind für Kinder und Jugendliche nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen:

Vor dem Hintergrund der niedrigen Dosis und der zu erwartenden vernachlässigbaren systemischen Exposition durch Cefuroxim ist eine Dosisanpassung bei der Anwendung von Ximaract nicht notwendig.

Art der Anwendung

Ximaract muss nach Rekonstitution von einem Augenchirurgen unter den für Kataraktoperationen empfohlenen aseptischen Bedingungen intraokular in die Vorderkammer des Auges injiziert werden (intrakameraler Anwendung).

Nach der Rekonstitution muss Ximaract visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden, bevor es angewendet wird.

Am Ende der Kataraktoperation werden 0,1 ml der zubereiteten Lösung langsam in die Vorderkammer des Auges injiziert.

Jede Durchstechflasche darf nur für die Behandlung eines einzelnen Auges verwendet werden.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 1 mg (entspricht 0,1 ml). Das entnehmbare Volumen der zu-

berreiteten Lösung (5 ml) darf nicht vollständig verwendet werden.

Die Injektion des Gesamtvolumens führt zu einer Überdosierung.

Nach der Injektion sind verbleibende Reste der zubereiteten Lösung zu entsorgen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Cephalosporin-Antibiotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ximaract ist nur zur intrakameralen Anwendung bestimmt.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen es in der Vergangenheit zu einer allergischen Reaktion gegen Penicilline oder andere Beta-Laktam-Antibiotika gekommen ist, da Kreuzreaktionen auftreten können.

Bei Patienten mit einem Risiko für Infektionen mit resistenten Stämmen, z. B. Patienten mit bekannter früherer Infektion oder Kolonisierung mit MRSA (Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*), sind alternative Antibiotika zur Prophylaxe in Erwägung zu ziehen.

Aufgrund mangelnder Daten zu spezifischen Patientengruppen (Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko, mit komplizierten Katarakten, mit Kataraktoperation im Rahmen kombinierter Eingriffe, Patienten mit schwerer Schilddrüsenerkrankung, Patienten mit einer Dichte des Hornhautendothels von weniger als 2.000 Zellen) sollte Ximaract nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse angewendet werden.

Die Anwendung von Cefuroxim sollte nicht als Einzelmaßnahme angesehen werden. Für die Prophylaxe sind auch andere Maßnahmen, wie z. B. eine antiseptische Behandlung von Bedeutung.

Ein toxischer Effekt auf das Hornhautendothel wurde unter der empfohlenen Dosierung von Cefuroxim nicht beobachtet. Dennoch kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden und Ärzte sollten diese Möglichkeit im Rahmen der postoperativen Überwachung bedenken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da die systemische Exposition erwartungsgemäß vernachlässigbar ist, sind systemische Wechselwirkungen unwahrscheinlich. In der Literatur wurden keine Inkompatibilitäten mit den meisten gängigen Arzneimitteln, die in der Kataraktchirurgie eingesetzt werden, beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten mit der Anwendung von Cefuroxim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die em-

brionale und fetale Entwicklung schließen. Cefuroxim ist placentagängig. Es ist nicht zu erwarten, dass es während einer Schwangerschaft zu Beeinträchtigungen kommt, da die systemische Exposition durch Cefuroxim bei Anwendung von Ximaract vernachlässigbar ist. Ximaract kann nach Nutzen-Risiko Abwägung des Arztes während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Cefuroxim gelangt in sehr geringen Mengen in die Muttermilch, so dass schädliche Auswirkungen auf das gestillte Kind bei Anwendung therapeutischer Dosen von Ximaract nicht zu erwarten sind. Ximaract kann nach Nutzen-Risiko Abwägung des Arztes während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluß von Cefuroxim-Natrium auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Mit Ausnahme der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkung werden in der Literatur keine spezifischen unerwünschten Wirkungen nach intraokularer Injektion von Cefuroxim beschrieben:

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten (< 1/10.000): anaphylaktische Reaktion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den Fällen von Überdosierung, von denen in der Literatur berichtet wird, handelt es sich um Fälle, die infolge fehlerhafter Herstellung der Lösung und nicht zugelassener Verwendung von zur systemischen Anwendung bestimmtem Cefuroxim auftraten.

Eine unbeabsichtigt hohe Dosis (das 3-fache der empfohlenen Dosierung) wurde infolge einer unsachgemäßen Zubereitung der Lösung auf Basis eines selbsterstellten Cefuroxim Verdünnungs-Protokolls bei 6 Patienten in die Augenkammer injiziert. Diese Injektion führte bei keinem der Patienten zu erkennbaren unerwünschten Wirkungen, auch nicht an okulären Geweben.

Es liegen Toxizitätsdaten von 6 Patienten vor, denen nach einem Verdünnungs-Fehler beim Herstellen der Lösung das 40- bis 50-fache der empfohlenen Cefuroxim-Dosis intrakameral während einer Katarakt-

**Ximaract 50 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**

operation injiziert wurde. Die mittlere Sehschärfe betrug anfänglich 20/200. Es lag eine schwere Entzündung des vorderen Augensegments vor und die optische Kohärenztomographie der Retina zeigte ein ausgedehntes Makulaödem. Sechs Wochen nach der Operation lag die mittlere Sehschärfe bei 20/25 und die optische Kohärenztomographie (OCT) zeigte wieder ein normales Erscheinungsbild der Makula. Bei allen Patienten wurde jedoch eine Verschlechterung der Ergebnisse bei der skopischen Elektretinographie um 30 % beobachtet.

Die Gabe von unsachgemäß verdünntem Cefuroxim (10–100 mg pro Auge) an 16 Patienten führte zu toxischen Effekten am Auge, unter anderem zu einem Hornhautödem, das sich nach Wochen zurückbildete, zu vorübergehend erhöhtem Augeninnendruck, zu Verlust an Zellen des Hornhautendothels und zu Veränderungen bei der Elektretinographie. Einige dieser Patienten erlitten einen dauerhaften und schweren Sehverlust.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sinnesorgane – Ophthalmika – Antiinfektiva – Antibiotika
ATC-Code: S01AA27

Wirkmechanismus

Cefuroxim hemmt die bakterielle Zellwand-synthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Dies führt zu einer Störung der Zellwandsynthese (Peptidoglycansynthese) und so zu einem Auflösen und Absterben der Bakterienzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der für Cephalosporine wichtigste pharmakokinetisch/pharmakodynamische Index, der mit der Wirksamkeit in vivo korreliert, ist der Anteil des Dosierungsintervalls (%T), um den die ungebundene Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Cefuroxim für die einzelnen Ziel-spezies bleibt (d. h. %T > MHK).

Nach Injektion von 1 mg Cefuroxim in die Augenkammer lagen die Wirkstoffspiegel im Kammerwasser 4–5 Stunden nach dem Eingriff für verschiedene relevante Spezies über der MHK.

Resistenzmechanismus

Die Resistenz von Bakterien gegen Cefuroxim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen. Cefuroxim wird durch bestimmte Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBLs) und durch chromosomal kodierte Enzyme (AmpC), die in bestimmten aeroben gramnegativen Bakterienspezies induziert oder anhaltend supprimiert werden können, effizient hydrolysiert;
- Verminderte Affinität Penicillin-bindender Proteine zu Cefuroxim;
- Impermeabilität der äußeren Membran, die den Zugang von Cefuroxim zu Penicillin-bindenden Proteinen in gramnegativen Bakterien einschränkt;
- bakterielle Effluxpumpen.

Methicillin-resistente Staphylokokken (MRS) sind resistent gegen alle zurzeit zur Verfügung stehenden β -Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefuroxim.

Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae* weist durch eine Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine eine Kreuzresistenz gegen Cephalosporine, wie z. B. Cefuroxim auf.

Betalaktamase-negative, Ampicillin-resistente (BLNAR) Stämme von *H. influenzae* sollten trotz einer in vitro beobachteten Empfindlichkeit als resistent gegen Cefuroxim angesehen werden.

Grenzwerte

Die nachfolgenden Mikroorganismen wurden wegen Ihres Bezugs zur Indikation aufgelistet (siehe Abschnitt 4.1).

Ximaract ist nur zur Anwendung in der Augenkammer und nicht zur Behandlung systemischer Infektionen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Grenzwerte sind für diese Art der Anwendung nicht relevant. Die epidemiologischen Cut-Off-Werte (Grenzwerte, ECOFF) zur Abgrenzung der Wildtyppopulation von Isolaten mit erworbenen Resistenzmerkmalen sind:

	ECOFF (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125
<i>E. coli</i>	≤ 8
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 4
<i>H. influenzae</i>	≤ 2

Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cefuroxim erschließt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Methicillin.

Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppe A, B, C und G lässt sich von ihrer Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin ableiten.

Daten aus klinischen Studien

Eine wissenschaftliche, prospektive, randomisierte und teilweise verblindete multizentrische Studie über Kataraktoperationen wurde mit 16.603 Patienten durchgeführt. Bei 29 Patienten (davon 24 aus den nicht mit Cefuroxim behandelten Gruppen und 5 aus den Gruppen mit intrakameraler Anwendung von Cefuroxim) trat eine Endophthalmitis auf. 20 dieser Patienten (17 ohne Behandlung mit Cefuroxim und 3 mit intrakameraler Cefuroxim-Behandlung) wurden eingestuft, eine nachgewiesene infektiöse Endophthalmitis zu haben. Von diesen 20 Endophthalmitiden waren: 10 Patienten aus der Behandlungsgruppe „Placebo-Augentropfen ohne Cefuroxim“, 7 Patienten in der Gruppe „Levofloxacin-Augentropfen ohne Cefuroxim“, 2 Patienten aus der Gruppe „Placebo-Augentropfen und intrakameral gegebenes Cefuroxim“ und 1 Patient der Gruppe „Levofloxacin-Augentropfen und intrakameral gegebenes Cefuroxim“. Die prophylaktische intrakamere Gabe von Cefuroxim in einer Dosierung von 1 mg in 0,1 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung (9 mg/ml) führte zu einer Reduktion des Risikos für eine postoperative Endophthalmitis um insgesamt das 4,92-fache.

Zwei prospektive Studien (Wedje 2005 und Lundström 2007) und 5 retrospektive Studien stützten die zulassungsrelevante ESCRS-Studie und bestätigten die Wirksamkeit von intrakameral angewendetem Cefuroxim bei postoperativer Endophthalmitis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition nach intrakameraler Injektion wurde nicht untersucht, jedoch ist von einer zu vernachlässigenden Exposition auszugehen.

Nach intrakameraler Injektion der empfohlenen Einmaldosis von 0,1 ml einer 10 mg/ml-Lösung von Cefuroxim bei Kataraktpatienten lag der mittlere Cefuroxim-Spiegel in der Augenkammer 30 Sekunden nach der Anwendung bei 2614 ± 209 mg/l (10 Patienten) bzw. 60 Minuten danach bei 1027 ± 43 mg/l (9 Patienten).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

Bei Albino-Kaninchen lag die Konzentration von Cefuroxim 30 Minuten nach intravitrealer Injektion von 1 mg bei 19–35 mg/l im Kammerwasser bzw. bei 600–780 mg/l im Glaskörper.

Nach 6 Stunden war die Konzentration auf 1,9–7,3 im Kammerwasser bzw. 190–260 mg/l im Glaskörper gesunken. Während der ersten 3 Tage nach der Injektion kam es nicht zu einem Anstieg des Augeninnendrucks. Histopathologisch zeigten sich im Vergleich zu Kochsalzlösung keine degenerativen Veränderungen.

ERG: Die A-, B- und C-Wellen nahmen bis 14 Tage nach der Injektion sowohl in den Kontroll- als auch in den mit Antibiotika injizierten Augen ab.

Eine Wiederherstellung des Normalzustands trat ein, möglicherweise langsamer als in der Kontrollgruppe. Das ERG zeigte bis zu 55 Tage nach intravitrealer Injektion keine eindeutigen Veränderungen, die auf eine Retinotoxizität schließen lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution: Die Lösung ist nach Rekonstitution sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung nach Rekonstitution sofort zu verwenden,

es sei denn die zur Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung verwendete Methodik schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Sollte die Verwendung des gebrauchsfertigen Produktes nicht umgehend erfolgen, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der alleinigen Verantwortung des Anwenders.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Farblose, transparente Durchstechflasche (Typ-III-Glas oder Typ-I-Glas) verschlossen mit einem Brombutyl-Stopfen und Aluminium/Kunststoff Flip-off Verschluss.

Karton mit 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Um das Produkt für eine intrakamerale Injektion vorzubereiten wird **eine sterile Nadel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) mit einem 5-Micron-Filter (Acrylcopolymermembran)** verwendet.

Die Filternadel und sonstiges für die Zubereitung von Ximaract benötigte Material sind **NICHT** Bestandteil dieser Packung.

Für detaillierte Informationen über das Lösungsmittel und die benötigten Medizinprodukte, siehe Abschnitt 6.6.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ximaract ist von einem Augenchirurgen unter den für Kataraktoperationen empfohlenen aseptischen Bedingungen intrakameral zu injizieren.

DURCHSTECHFLASCHE NUR ZUR EINMALIGEN ANWENDUNG.

Eine Durchstechflasche darf nur für die Behandlung eines Auges angewendet werden. Das Abreibetikett der Durchstechflasche sollte entsprechend in die Patientenakte eingeklebt werden.

Die zubereitete Lösung ist visuell zu prüfen und darf nur verwendet werden, wenn sie klar, farblos bis gelblich und frei von sichtbaren Partikeln ist. Das Arzneimittel muss verworfen werden, wenn sichtbare Partikel in der Lösung auftreten.

Um das Produkt für die intrakamerale Verabreichung vorzubereiten, beachten Sie bitte die folgenden Anweisungen:

1. Prüfen Sie die Unversehrtheit des Flip-Off-Verschlusses, bevor Sie ihn abziehen.
2. Desinfizieren Sie den außenliegenden Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche bevor Sie die sterile Nadel einführen.
3. Stechen Sie die Nadel vertikal durch den Mittelpunkt des Gummistopfens und halten Sie die Durchstechflasche dabei in einer aufrechten Position. Anschließend 5 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung (9 mg/ml) aseptisch in die Durchstechflasche injizieren.
4. Schwenken Sie die Lösung vorsichtig bis sie klar, farblos bis gelblich und frei von sichtbaren Partikeln ist.

5. Setzen Sie auf eine sterile 1 ml Spritze eine sterile Nadel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) mit einem 5-Micron-Filter (Acrylcopolymermembran) auf. Stechen Sie diese Spritze vertikal durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche und halten Sie dabei die Durchstechflasche in einer aufrechten Position.
6. Mindestens 0,1 ml der Lösung aseptisch entnehmen. Die in der Durchstechflasche verbliebene Restmenge der zubereiteten Lösung (4,9 ml) sind zu verwerfen.
7. Die 5-Micron-Filternadel von der Spritze abziehen und eine geeignete Vorderkammerkanüle auf die Spritze aufsetzen.
8. Luftblasen und überschüssige Injektionslösung sorgfältig durch langsames Herunterdrücken des Spritzenkolbens aus der Spritze entfernen bis die Kolbenspitze auf Höhe der 0,1 ml-Marke steht. Die Spritze ist jetzt für die Injektion bereit.

Nach Gebrauch sind verbleibende Reste der zubereiteten Lösung zu entsorgen. Keine Lösungsreste für weitere Anwendungen aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Gerhard Mann
chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165 – 173
13581 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

94541.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.07.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Informationen über dieses Arzneimittel, siehe Website www.bfarm.de

BAUSCH + LOMB

Dr. Mann Pharma

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt