

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Cefuroxim-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Cefuroxim-ratiopharm[®] 750 mg p.i.

Cefuroxim-ratiopharm[®] 1500 mg p.i.

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefuroxim-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Jede Durchstechflasche mit 263 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 250 mg Cefuroxim (als Cefuroxim-Natrium).

Cefuroxim-ratiopharm[®] 750 mg p.i.

Jede Durchstechflasche mit 789 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 750 mg Cefuroxim (als Cefuroxim-Natrium).

Cefuroxim-ratiopharm[®] 1500 mg p.i.

Jede Durchstechflasche mit 1.578 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1.500 mg Cefuroxim (als Cefuroxim-Natrium).

3. DARREICHUNGSFORM

Cefuroxim-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Cefuroxim-ratiopharm[®] 750 mg p.i.

Cefuroxim-ratiopharm[®] 1500 mg p.i.

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Cefuroxim-ratiopharm[®] wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten 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: Infektionen der unteren Hautschichten, 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 Prävention von Infektionen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit durch anaerobe Organismen verursacht wurden, sollte Cefuroxim zusammen mit zusätzlichen geeigneten antibakteriellen Substanzen angewendet werden.

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

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1: Erwachsene und Kinder (≥ 40 kg)

Anwendungsgebiet	Dosierung
<ul style="list-style-type: none"> – Ambulant erworbene Pneumonie und akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis – Infektionen des Weichteilgewebes: Infektionen der unteren Hautschichten, Erysipel und Wundinfektionen – Intraabdominelle Infektionen 	750 mg alle 8 Stunden (intravenös oder intramuskulär)
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 um zwei 750 mg-Dosen (intramuskulär) nach 8 Stunden und 16 Stunden ergänzt werden.
Prophylaxe von Infektionen bei kardio-vaskulären und ösophagealen Operationen	1,5 g bei der 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)
<ul style="list-style-type: none"> – Ambulant erworbene Pneumonie – Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis – Infektionen des Weichteilgewebes: Infektionen der unteren Hautschichten, Erysipel und Wundinfektionen – Intraabdominelle Infektionen 	30 bis 100 mg/kg/Tag (intravenös), verteilt auf drei bis vier Einzeldosen; eine Dosis von 60 mg/kg/Tag ist für die meisten Infektionen geeignet	30 bis 100 mg/kg/Tag (intravenös), verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen (siehe Abschnitt 5.2)

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher wird, wie bei allen solchen Antibiotika, bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung von Cefuroxim-ratiopharm[®] bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	t _½ (h)	Dosierung in mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 - 2,6	Es ist nicht notwendig, die Standarddosis zu reduzieren (dreimal täglich 750 mg bis 1,5 g).
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3 - 6,5	zweimal täglich 750 mg
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 - 22,3	einmal täglich 750 mg
Hämodialyse-Patienten	3,75	Am Ende jeder Dialysesitzung sollte eine zusätzliche 750 mg-Dosis intravenös oder intramuskulär gegeben werden; neben der parenteralen Anwendung kann Cefuroxim-Natrium auch in die Peritonealdialyselösung gegeben werden (üblicherweise 250 mg pro 2 Liter Dialyselösung).
Patienten mit Nierenversagen auf Intensivstation, bei denen eine kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (continuous arteriovenous hemofiltration, CAHV) oder eine High-Flux-Hämofiltration (HF) durchgeführt wird	7,9 - 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	zweimal täglich 750 mg; für Low-Flux-Hämofiltration befolgen Sie die Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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-ratiopharm[®] sollte entweder als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten direkt in eine Vene oder über einen Tropfschlauch oder als Infusion über 30 bis 60 Minuten oder als tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution der Arzneimittel vor der Anwendung: siehe Abschnitt 6.6

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cefuroxim
- 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**

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Cefuroxim sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen müssen 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.

Gleichzeitige Behandlung mit stark wirkenden Diuretika oder Aminoglykosiden

Hochdosierte Cephalosporin-Antibiotika sollten bei Patienten mit Vorsicht gegeben werden, die gleichzeitig mit stark wirkenden Diuretika, wie Furosemid, oder Aminoglykosiden behandelt werden. Bei Anwendung dieser Kombination wurde über Nierenfunktionsstörungen berichtet. Die Nierenfunktion sollte bei älteren Patienten und Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vermehrtes Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen

Die Anwendung von Cefuroxim kann 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).

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Im Zusammenhang mit der Anwendung von 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.

Intraabdominelle Infektionen

Aufgrund seines Wirkspektrums ist Cefuroxim nicht für die Behandlung von Infektionen geeignet, die durch gram-negative nicht-fermentierende Bakterien verursacht wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Intrakamerale Anwendung und Augenerkrankungen

Cefuroxim-ratiopharm[®] ist nicht für die intrakamerale Anwendung bestimmt. Es wurden einzelne Fälle und Häufungen von schwerwiegenden ophthalmologischen Nebenwirkungen nach der nicht zugelassenen intrakameralen Anwendung von zur intravenösen/intramuskulären Anwendung zugelassenen Cefuroxim-Natrium-haltigen Formulierungen gemeldet. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen beinhalteten Makula- und Netzhautödeme, Netzhautablösungen, eine erhöhte Netzhauttoxizität, eine verminderte Sehfähigkeit, Verringerungen der Sehschärfe, verschwommenes Sehen, Hornhauttrübungen und -ödeme.

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 kann eine geringfügige Beeinträchtigung von Kupferreduktionsmethoden (Benedict- oder Fehling-Probe, Clinitest) beobachtet werden. Dies sollte jedoch nicht zu falsch-positiven Ergebnissen führen, wie sie bei einigen anderen Cephalosporinen auftreten können.

Es wird empfohlen, für die Blutzuckerbestimmung bei Patienten, die Cefuroxim-Natrium erhalten, entweder die Glucoseoxidase- oder die Hexokinase-Methode zu verwenden, da Ferrocyano-Tests zu falsch-negativen Ergebnissen führen können.

Zusätzlich für Cefuroxim-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

Zusätzlich für Cefuroxim-ratiopharm[®] 750 mg p.i.

Eine Durchstechflasche enthält 1,77 mmol (40,6 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Zusätzlich für Cefuroxim-ratiopharm[®] 1500 mg p.i.

Eine Durchstechflasche enthält 3,53 mmol (81,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

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 Anwendung von Probenecid verlängert die Ausscheidung des Antibiotikums und führt zu einem erhöhten maximalen Serumspiegel.

Potentiell nephrotoxische Arzneimittel und Schleifendiuretika

Hochdosierte Behandlungen mit Cephalosporinen sollten mit Vorsicht durchgeführt werden bei Patienten, die gleichzeitig stark wirkende Diuretika (z. B. Furosemid) oder potenziell nephrotoxische Präparate (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika) erhalten, weil eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch eine solche Kombination nicht ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Wechselwirkungen

Blutzuckerbestimmung: siehe Abschnitt 4.4

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulantien kann zu einem Anstieg des INR-Wertes („International Normalised Ratio“) 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 Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). *Cefuroxim-ratiopharm[®]* sollte Schwangeren nur verordnet werden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

Es wurde nachgewiesen, dass Cefuroxim placenta­gängig ist und nach intramuskulärer oder intravenöser Gabe bei der Mutter therapeutische Konzentrationen im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut erreicht.

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.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cefuroxim verzichtet werden soll/die Behandlung mit Cefuroxim zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss 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 zu den Auswirkungen von Cefuroxim auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen ist es unwahrscheinlich, dass Cefuroxim eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8. Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Neutropenie, Eosinophilie, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme oder des Bilirubins, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, und Reaktionen an der Injektionsstelle. Es gibt aber keine Anzeichen für eine Leberschädigung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen handelt es sich um Schätzwerte, da für die meisten Reaktionen keine geeigneten Daten zur Berechnung ihrer Inzidenz zur Verfügung standen. Darüber hinaus kann die Inzidenz von Nebenwirkungen unter Cefuroxim-Natrium je nach Anwendungsgebiet variieren.

Daten aus großen klinischen Studien wurden verwendet, um die Häufigkeit von sehr häufigen bis seltenen Nebenwirkungen zu ermitteln. Die Häufigkeitsangaben für alle anderen Nebenwirkungen (d. h. 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.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Alle Grade behandlungsbedingter Nebenwirkungen werden nachfolgend gemäß MedDRA-Systemorganklassen, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Den Häufigkeitsangaben liegt folgende Klassifizierung zugrunde: Sehr häufig $\geq 1/10$; Häufig $\geq 1/100$ bis < 1/10, Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis < 1/100; Selten $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000; Sehr selten < 1/10.000 und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			vermehrtes Wachstum von <i>Candida</i> , vermehrtes Wachstum von <i>Clostridium difficile</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Eosinophilie, verminderte Hämoglobinkonzentration	Leukopenie, positiver Coombs-Test	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelfieber, interstitielle Nephritis, Anaphylaxie, kutane Vaskulitiden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		gastrointestinale Störungen	pseudomembranöse Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte	vorübergehender Anstieg des Bilirubins	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom, angioneurotisches Ödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhung des Serumkreatinins, Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs, verminderte Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle, die Schmerzen und Thrombophlebitis einschließen können		

c. 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 und des Bilirubins im Serum beobachtet, die für gewöhnlich reversibel waren.

Schmerzen bei der intramuskulären Injektion treten bei höheren Dosen mit größerer Wahrscheinlichkeit auf. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass dies ein Grund für einen Therapieabbruch darstellt.

d. Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9. Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu neurologischen Folgeerkrankungen einschließlich Enzephalopathie, Krampfanfällen und Koma führen.

Die Symptome einer Überdosierung können auch auftreten, wenn die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht adäquat angepasst wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Der Serumspiegel von Cefuroxim kann mittels Hämodialyse und Peritonealdialyse gesenkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Cephalosporine der 2. Generation

ATC-Code: J01DC02

Wirkmechanismus

Cefuroxim hemmt die bakterielle Zellwandsynthese durch Bindung an die Penicillin-bindenden 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 Penicillin-bindenden Proteinen für Cefuroxim
- Impermeabilität der äußeren Membran, wodurch der Zugang für Cefuroxim zu Penicillin-bindenden Proteinen in Gram-negativen Bakterien eingeschränkt wird
- bakterielle Efflux-Pumpen

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 Cefuroxim-Natrium

Vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* wurden die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) festgelegt:

Erreger	Grenzwerte (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	_ 3	_ 3
<i>Streptococcus</i> A, B, C und G	_ 4	_ 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (sonstige)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Nicht speziesspezifische Grenzwerte ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Die Cephalosporin-Grenzwerte für *Enterobacteriaceae* erfassen alle klinisch relevanten Resistenzmechanismen (einschließlich ESBL und plasmidvermittelte AmpC). Einige Betalaktamasen-produzierende Stämme sind bei Anwendung dieser Grenzwerte sensibel oder intermediär gegenüber Cephalosporinen der dritten oder vierten Generation und sollten entsprechend berichtet werden, d. h. das Vorhandensein oder Fehlen von ESBL hat für sich allein keinen Einfluss auf die Klassifizierung der Sensibilität. In vielen Bereichen sind Nachweis und Charakterisierung von ESBL als Instrument für die Infektionskontrolle empfehlenswert oder zwingend erforderlich.

² Grenzwert bezieht sich auf eine Dosierung von dreimal 1,5 g und ausschließlich auf *E. coli*, *P. mirabilis* und *Klebsiella* spp.

³ Für Staphylokokken wird die Sensibilität auf Cephalosporine von der Methicillin-Empfindlichkeit abgeleitet; ausgenommen hiervon sind Ceftazidim, Cefixim und Ceftibuten, die keine Grenzwerte aufweisen und daher bei Infektionen mit Staphylokokken nicht eingesetzt werden sollen.

⁴ Die Betalaktam-Empfindlichkeit beta-hämolisierender Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird von deren Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

⁵ Grenzwert gilt für eine tägliche intravenöse Dosis von dreimal 750 mg und hochdosierte Gabe von mindestens dreimal 1,5 g.

S = sensibel, R = resistent

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 des Antibiotikums 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 10.09.2012. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Cefuroxim in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11 am Ende dieser Fachinformation.

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

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) ^{\$}
<i>Streptococcus pyogenes</i>

<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i> (Viridans-Gruppe)
Gram-negative Aerobier
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismen, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Gram-positive Aerobier
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative Aerobier
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Enterobacter aerogenes</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.
<i>Salmonella</i> spp.

Cefuroxim-ratiopharm[®] p.iratiopharm

Gram-positive Anaerobier
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
Gram-negative Anaerobier
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Bacteroides</i> spp.
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
Gram-positive Aerobier
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negative Aerobier
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Gram-positive Anaerobier
<i>Clostridium difficile</i>

Gram-negative Anaerobier
<i>Bacteroides fragilis</i>
Andere
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.

§ Alle Methicillin-resistenten *S. aureus* sind gegen Cefuroxim resistent.

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 betrug die mittlere Maximalkonzentration im Serum zwischen 27 und 35 µg/ml für eine 750 mg-Dosis und zwischen 33 und 40 µg/ml für eine 1.000 mg-Dosis und wurde 30 bis 60 Minuten nach der Gabe erreicht. Nach intravenöser (i.v.) Injektion wurde die Maximalkonzentration im Serum von 50 µg/ml für eine 750 mg-Dosis bzw. 100 µg/ml für eine 1.500 mg-Dosis nach 15 Minuten erreicht.

AUC und C_{max} scheinen über den Einzeldosisbereich von 250 bis 1.000 mg für die i.m.- und die i.v.-Gabe mit Erhöhung der Dosis linear anzusteigen. Nach wiederholter intravenöser Gabe von 1.500 mg alle 8 Stunden wurde keine Kumulation von Cefuroxim im Serum von gesunden Freiwilligen beobachtet.

Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung wurde, je nach der verwendeten Methode, mit 33 bis 50 % angegeben. Nach i.m.- oder i.v.-Gabe über den Dosisbereich von 250 bis 1.000 mg betrug das mittlere Verteilungsvolumen zwischen 9,3 und 15,8/1,73 m². 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. Cefuroxim wird innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe fast vollständig (zu 85 % bis 90 %) in Form der unveränderten Substanz mit dem Urin ausgeschieden. Der Großteil des Cefuroxims wird in den ersten 6 Stunden eliminiert. Die mittlere renale Clearance liegt nach i.m.- oder i.v.-Gabe über den Dosisbereich von 250 bis 1.000 mg zwischen 114 und 170 ml/min/1,73 m².

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Zwischen Männern und Frauen wurden nach einer i.v.-Bolusinjektion von 1.000 mg Cefuroxim-Natrium keine Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Cefuroxim beobachtet.

Ältere Patienten

Nach i.m.- oder i.v.-Gabe sind Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Cefuroxim bei älteren Patienten ähnlich wie bei jüngeren Patienten mit gleichwertiger Nierenfunktion. Da bei älteren Patienten jedoch häufiger eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, sollte die Cefuroxim-Dosis sorgfältig gewählt werden und eine Überwachung der Nierenfunktion kann sinnvoll sein (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 von 60 bis 90 Minuten jedoch mit der bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cefuroxim wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher wird, wie bei allen solchen Antibiotika, bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion (d. h. mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min) empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamteten Elimination zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Cefuroxim kann durch eine Hämodialyse und Peritonealdialyse wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Cefuroxim hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, ist nicht mit einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von Cefuroxim durch eine bestehende Leberfunktionsstörung zu rechnen.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Für Cephalosporine wurde als wichtigster pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Index, der eine Korrelation mit der *In-vivo*-Wirksamkeit aufweist, der prozentuale Anteil des Dosierungsintervalls (%T) identifiziert, in dem die ungebundene Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Cefuroxim für eine bestimmte Zielspezies liegt (d. h. %T > MHK).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf 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

Keine

6.2. Inkompatibilitäten

Cefuroxim ist inkompatibel mit alkalischen Infusionslösungen, Natriumhydrogencarbonat-Lösungen und Volumenersatzmitteln aus vernetzten Polypeptiden.

Im Allgemeinen sollte *Cefuroxim-ratiopharm[®]* nicht mit anderen Antibiotika oder Arzneimitteln gemischt in einer Spritze verabfolgt werden.

Cefuroxim-ratiopharm[®] darf nicht mit Aminoglykosid-Antibiotika bzw. Colistin im Infusionsbesteck oder in der Spritze gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung: siehe Abschnitt 6.6

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt der Behältnisse

Packung mit 10 Durchstechflaschen

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

Hinweise zur Zubereitung

Tabelle 4: Zugabevolumina und Konzentrationen der Lösung, die bei der Verwendung von Teildosierungen hilfreich sein können.

Größe der Durchstechflasche	Art der Anwendung	Wassermenge, die zugegeben werden muss (ml)	Ungefähre Cefuroxim-Konzentration (mg/ml)**
<i>Cefuroxim-ratiopharm[®] 250 mg p.i.</i>			
250 mg	intramuskulär	1 ml	216
	intravenös	mindestens 2 ml	116
<i>Cefuroxim-ratiopharm[®] 750 mg p.i.</i>			
750 mg	intramuskulär	3 ml	216
	intravenöser Bolus	mindestens 6 ml	116
	intravenöse Infusion	mindestens 6 ml	116
<i>Cefuroxim-ratiopharm[®] 1500 mg p.i.</i>			
1.500 mg	intramuskulär	6 ml	216
	intravenöser Bolus	mindestens 15 ml	94
	intravenöse Infusion	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 Lösung von Cefuroxim im Rekonstitutionsmedium ist aufgrund des Verdrängungsfaktors des Wirkstoffes erhöht und führt zu den angegebenen Konzentrationen in mg/ml.

Kompatibilität

1,5 g Cefuroxim-Natrium rekonstituiert mit 15 ml Wasser für Injektionszwecke können zu einer Metronidazol-Injektion (500 mg/100 ml) hinzugegeben werden und beide bleiben bei unter 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden stabil.

1,5 g Cefuroxim-Natrium ist kompatibel mit Azlocillin (1 g in 15 ml oder 5 g in 50 ml) über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden bei 4 °C bzw. 6 Stunden bei unter 25 °C.

Cefuroxim-Natrium (5 mg/ml) in 5 % w/v oder 10 % w/v Xylitol-Injektion kann bei 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden gelagert werden.

Cefuroxim-Natrium ist kompatibel mit wässrigen Lösungen, die bis zu 1 % Lidocainhydrochlorid enthalten.

Cefuroxim-Natrium ist kompatibel mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten und bleibt bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden stabil:

- 0,9 % w/v Natriumchlorid zur Injektion
- 5 % Dextrose zur Injektion
- 0,18 % w/v Natriumchlorid plus 4 % Dextrose zur Injektion
- 5 % Dextrose und 0,9 % Natriumchlorid zur Injektion
- 5 % Dextrose und 0,45 % Natriumchlorid zur Injektion
- 5 % Dextrose und 0,225 % Natriumchlorid zur Injektion
- 10 % Dextrose zur Injektion
- 10 % Saccharose in Wasser für Injektionszwecke
- Ringer-Lösung zur Injektion
- Ringer-Lactat-Lösung zur Injektion
- M/6 Natriumlactat zur Injektion
- Compound Natriumlactat zur Injektion (Hartmann-Lösung)

Die Stabilität von Cefuroxim-Natrium in 0,9 % w/v Natriumchlorid zur Injektion und in 5 % Dextrose zur Injektion wird durch die Gegenwart von Hydrocortison-Natriumphosphat nicht beeinflusst.

Die Stabilität von Cefuroxim-Natrium wurde bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen bei Mischung mit i.v.-Infusionen von:

- Heparin (10 und 50 Einheiten/ml) in 0,9 % Natriumchlorid zur Injektion
- Kaliumchlorid (10 und 40 mEq/l) in 0,9 % Natriumchlorid zur Injektion.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Lösungen mit Trübungen oder Ausfällungen sind nicht anzuwenden.

Injektions-/Infusionslösungen von *Cefuroxim-ratiopharm[®] p.i.* haben eine leicht gelbliche Farbe. Unterschiedliche Farbintensitäten sind ohne Bedeutung für die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit dieser Antibiotika.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cefuroxim-ratiopharm[®] 250 mg p.i.
38981.00.00

Cefuroxim-ratiopharm[®] 750 mg p.i.
38981.01.00

Cefuroxim-ratiopharm[®] 1500 mg p.i.
38984.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Mai 2002

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Februar 2018) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i> β
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> β
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> \$ N
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ³

<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i> ^{§ N 3}
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> [§]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{§ N}
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<i>Serratia marcescens</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

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

^β Die Betalaktam-Empfindlichkeit beta-hämolysierender Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird von deren Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. Dies betrifft aber nur die Isolate aus dem stationären Bereich.

^{\$} Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

^N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland (NAK) hat für Enterobakterien - die EUCAST gibt spezifisch *E. coli*, *P. mirabilis* und *Klebsiella* spp. vor - einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt:

I: $> 0,5 \leq 8$ mg/L

D. h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Cefuroxim einer höheren Dosis (3 x 1,5 g parenteral bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

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

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.