FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zinacef® Hikma 250 mg Pulver [ggf. mit Lösungsmittel] zur Herstellung einer Injektionslösung
Wirkstoff: Cefuroxim

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 263 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 263 mg Cefuroxim-Natrium (entsprechend 250 mg Cefuroxim). Zinacef Hikma 250 mg enthält 0,6 mMol (13 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver [ggf. mit Lösungsmittel] zur Herstellung einer Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zinacef Hikma 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, Art und Dauer 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: Infektionen der unteren Hautschichten, 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 um zwei 750 mg Dosen (intramuskulär) nach 8 Stunden und 16 Stunden ergänzt werden.
Prophylaxe von Infektionen bei kardiovaskulären 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

Anwendungsgebiet	**Kleinkinder und Säuglinge > 3 Wochen und Kinder < 40 kg**	**Säuglinge (Geburt bis zu 3 Wochen)**
Ambulant erworbene Pneumonie	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).
Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis		
Infektionen des Weichteilgewebes: Infektionen der unteren Hautschichten, Erysipel und Wundinfektionen		
Intraabdominelle Infektionen		

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

Tabelle 3 Empfohlene Dosierung von Cefuroxim bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	**$T_{1/2}$ (Stunden)**	**Dosierung in mg**
> 20 ml/min/1,73m^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/1,73m^2	4,3 – 6,5	zweimal täglich 750 mg
< 10 ml/min/1,73m^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
Zinacef Hikma 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 des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen Cefuroxim oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Carbapeneme und Monobactame) in der Krankheitsgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen
Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zum Kounis-Syndrom (akuter allergischer Koronararterienspasmus, der einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann, siehe Abschnitt 4.8) geführt haben. Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen müssen die Behandlung mit Cefuroxim sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefuroxim, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Krankheitsgeschichte zu befragen. Bei Patienten mit leichter Überempfindlichkeit gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte sollte Cefuroxim mit Vorsicht angewendet werden.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARS)
Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und

systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Sollten Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Nebenwirkungen hindeuten, sollte Cefuroxim umgehend abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient während der Anwendung von Cefuroxim eine schwerwiegende Nebenwirkung wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf bei diesem Patienten zu keiner Zeit eine erneute Behandlung mit Cefuroxim erfolgen.

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).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierter 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).

Beeinträchtigung von labordiagnostischen 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 Ferrocyanid-Tests zu falsch negativen Ergebnissen führen können.

Wichtige Information über die sonstigen Bestandteile
Zinacef Hikma 250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält Natrium. Dies ist bei Personen unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cefuroxim kann die Darmflora verändern, was zu einer verminderten Resorption von Östrogenen und somit zu einer verminderten Wirksamkeit kombinierter oraler Kontrazeptiva führen kann.

Cefuroxim wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid 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). Zinacef Hikma 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

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.

Alle Grade behandlungsbedingter Nebenwirkungen werden nachfolgend gemäß MedDRA-Systemorganklassen, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Den Häufigkeitsangaben liegt folgende Klassifizierung zugrunde:

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

System Organ Klasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			vermehrtes Wachstum von *Candida*, vermehrtes Wachstum von *Clostridium difficile*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Eosinophilie, verminderte Hämoglobinkonzentration	Leukopenie, positiver Coomb's Test	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelfieber, interstitielle Nephritis, Anaphylaxie, kutane Vaskulitiden
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		gastrointestinale Störungen	pseudomembranöse Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte	Vorübergehender Anstieg des Bilirubins	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautauschläge, Urtikaria und Pruritus	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom, angioneurotisches Ödem, Arzneimittelreaktion

			mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhung des Serumkreatinins, Erhöhung desBlut-Harnstoff-Stickstoff, und verminderte Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.4).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle, die Schmerzen und Thrombophlebitis einschließen können.		
Herzerkrankugen			Kounis-Syndrom

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.

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 4.4).

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 hydrolysiert werden, 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 Resisenzmechanismus können Organismen mit erworbener Resistenz gegen Penicilline eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Cefuroxim aufweisen.

Grenzwerte für Cefuroxim-Natrium
Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2022) finden Sie in folgender Tabelle

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 12.0)

Erreger	**S**	**R**
Enterobacterales [1)]	≤ 0,001 mg/l	> 8 mg/l
Staphylococcus *spp.* [2)]	- [2)]	- [2)]
Streptococcus *spp.* *(Gruppen A, B, C, G)* [2)]	- [3]	- [3)]
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht speziesspezifische	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

Grenzwerte *		

[1)] Der Grenzwert bezieht sich ausschließlich auf *E. coli*, *Klebsiella* spp. (außer *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. und *P. mirabilis*.

[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.

* Basiert hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Microbiologische 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 31.05.2015. 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: *Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich) $ *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gram-negative Aerobier: *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis*
Mikroorganismen, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Gram-positive Aerobier: *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus mitis* (Viridans-Gruppe)
Gram-negative Aerobier: *Citrobacter* spp. (außer *C. freundii*) *Enterobacter* spp. (außer *E. aerogenes* und *E. cloacae*) *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (außer *P. penneri* und *P. vulgaris*) *Providencia* spp. *Salmonella* spp.
Gram-positive Anaerobier: *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp.

Gram-negative Anaerobier: *Fusobacterium* spp. *Bacteroides* spp.
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
Gram-positive Aerobier: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium*
Gram-negative Aerobier: *Acinetobacter* spp. *Burkholderia cepacia* *Campylobacter* spp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Morganella morganii* *Proteus penneri* *Proteus vulgaris* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* *Stenotrophomonas maltophilia*
Gram-positive Anaerobier: *Clostridium difficile*
Gram-negative Anaerobier: *Bacteroides fragilis*
Andere: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* 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 1000 mg-Dosis und wurde 30 bis 60 Minuten nach der Gabe erreicht. Nach intravenöser (i.v.) Injektion wurde die Maximalkonzentration im Serum von 50 µ/ml für eine 750 mg-Dosis bzw. 100 µ/ml für eine 1500 mg-Dosis nach 15 Minuten erreicht.

AUC und C_{max} scheinen über den Einzeldosisbereich von 250 bis 1000 mg für die i.m.- und die i.v.-Gabe mit Erhöhung der Dosis linear anzusteigen. Nach wiederholter intravenöser Gabe von 1500 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 1000 mg betrug das mittlere Verteilungsvolumen zwischen 9,3 und 15,8/1,73 m^2. 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 1000 mg zwischen 114 und 170 ml/min/1,73m^2.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht
Zwischen Männern und Frauen wurden nach einer i.v.-Bolusinjektion von 1000 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 verlangsamten 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.

Bei Packungen mit Lösungsmittel: Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Im Allgemeinen sollte Cefuroxim nicht mit anderen Antibiotika oder Arzneimitteln gemischt in einer Spritze verabfolgt werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung“ genannten Lösungen gemischt werden.

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

Cefuroxim/Aminoglykoside:
Auf Grund einer physikalisch-chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden sollte Cefuroxim nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden verabreicht werden. Die beiden Antibiotika sollten aus getrennten Geräten an getrennten Stellen injiziert werden.

Cefuroxim/Colistin:
Die gleichen Einschränkungen wie bei Aminoglykosiden gelten auch für die gleichzeitige Verabreichung von Colistin-Lösungen und Cefuroxim.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Zinacef Hikma 250 mg ist 2 Jahre haltbar.

Haltbarkeit nach Rekonstitution:
Alle Lösungen von Zinacef Hikma 250 mg sollen vor der Applikation frisch zubereitet werden. Die chemische und physikalische Stabilität von Zinacef Hikma 250 mg gelöst in Wasser für Injektionszwecke oder in isotonischer Natriumchlorid- bzw. 5 %-iger Dextrose-Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 - 8°C und für 5 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Lösungen mit Trübungen oder Ausfällungen sind nicht anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen sind im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klinikpackungen:
1 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 5 Ampullen mit je 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).]
5 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 5 Ampullen mit je 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).]
10 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 5 Ampullen mit je 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).]
20 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 5 Ampullen mit je 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).]
50 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 5 Ampullen mit je 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).]
100 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 5 Ampullen mit je 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).]
200 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 5 Ampullen mit je 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).]
1 x [5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung]
1 x [10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung]
Durchstechflaschen (10 ml) bestehend aus Klarglas, verschlossen mit grauen Chlorobutyl-Stopfen.

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

Hinweise zur Zubereitung:
Zugabevolumina und Konzentrationen der Lösung, die bei der Verwendung von Teildosierungen hilfreich sein können.

Zugabevolumina und Konzentrationen der Lösung, die bei der Verwendung von Teildosierungen hilfreich sein können.			
Größe der Durchstechflasche		Wassermenge, die zugegeben werden muss (ml)	Ungefähre Cefuroxim-Konzentration (mg/ml)**
250 mg	intramuskulär intravenös	1 ml mindestens 2 ml	216 116

** 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
Cefuroxim ist kompatibel mit den folgenden Infusionslösungen und bleibt für 5 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25°C, vor Licht geschützt) und für 24 Stunden bei Kühllagerung (2-8°C) stabil:
- 0,9% w/v Natriumchlorid zur Injektion
- 5% Dextrose zur Injektion
- Wasser für Injektionszwecke

Hinweis zu inkompatiblen Lösungen siehe Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“.

Infusionslösungen von Zinacef Hikma 250 mg sind leicht gelblich bis bernsteinfarben. Wie andere Cephalosporine auch, dunkelt Zinacef Hikma Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung als auch die zubereitete Lösung in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen nach. Unterschiedliche Farbintensitäten sind ohne Bedeutung für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieses Antibiotikums.

Wie bei allen Parenteralia, soll die gebrauchsfertige Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen hin untersucht werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn Sie klar und partikelfrei ist.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried

8. ZULASSUNGSNUMMER

334.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.01.2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2022) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus #
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)

Staphylococcus saprophyticus °
*Streptococcus agalactiae*ß
Streptococcus pneumoniae
*Streptococcus pyogenes*ß
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Borrelia burgdorferi°
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Enterobacter cloacae +
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Streptococcus pneumoniae (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae

Legionella pneumophila
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥10%.
° 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.