

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefuroxim-CNP 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefuroxim-Natrium entsprechend 750 mg Cefuroxim.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 42 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis fast weißes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Cefuroxim-CNP 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

Table 1: Erwachsene und Kinder  $\geq 40$  kg

| Anwendungsgebiet                                                                                      | Dosierung                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Ambulant erworbene Pneumonie und akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis                    | 750 mg alle 8 Stunden<br>(intravenös oder intramuskulär) |
| Infektionen des Weichteilgewebes: Infektionen der unteren Hautschichten, Erysipel und Wundinfektionen |                                                          |

| Anwendungsgebiet                                                                                                                 | Dosierung                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intraabdominelle Infektionen                                                                                                     |                                                                                                                               |
| Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis                                                                   | 1,5 g alle 8 Stunden (intravenös oder intramuskulär)                                                                          |
| Schwere Infektionen                                                                                                              | 750 mg alle 6 Stunden (intravenös)<br>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

|                                                                                                       | Säuglinge und Kleinkinder > 3 Wochen und Kinder < 40 kg                                                                                         | Säuglinge (Geburt bis 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 |
| 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 deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung von Cefuroxim-CNP bei eingeschränkter Nierenfunktion

| Kreatinin-Clearance                                              | T <sub>1/2</sub> (h)          | Dosierung in mg                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                                  | 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 <sup>2</sup>                                 | 4,3 – 6,5                     | zweimal täglich 750 mg                                                                                                                                                                                                                                                       |
| < 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                                  | 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 | 7,9 – 12,6 (CAVH)<br>1,6 (HF) | zweimal täglich 750 mg; für Low-Flux-Hämofiltration                                                                                                                                                                                                                          |

| <b>Kreatinin-Clearance</b>                                                                                                                             | <b>T1/2 (h)</b> | <b>Dosierung in mg</b>                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (continuous arteriovenous hemofiltration, CAHV) oder eine High-Flux-Hämofiltration (HF) durchgeführt wird |                 | 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-CNP 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-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-CNP 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 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

Dieses Arzneimittel enthält 42 mg Natrium pro 750 mg-Dosis, entsprechend 2,1% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

### **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-CNP 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  $\geq 1/10$ ; 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                                                                                                   |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                            |                                         | Kounis-Syndrom                                                                                                                                                                   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                            | gastrointestinale Störungen             | pseudomembranöse Kolitis                                                                                                                                                         |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte                                                | vorübergehender Anstieg des Bilirubins  |                                                                                                                                                                                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                            | Hautausschläge, 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 des Blut-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 |                                         |                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</b></p> <p>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.</p> <p>Es wurden vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme und des Bilirubins im Serum beobachtet, die für gewöhnlich reversibel waren.</p> <p>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.</p> |                                                                                            |                                         |                                                                                                                                                                                  |

### 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](http://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 Resistenzmechanismus können Organismen mit erworbener Resistenz gegen Penicilline eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Cefuroxim aufweisen.

#### Grenzwerte

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

| Erreger                                                                                                   | Sensitiv              | Resistent            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup><br><i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> und <i>P. mirabilis</i> | ≤ 8 mg/l <sup>2</sup> | > 8 mg/l             |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                                                                | Hinweis <sup>3</sup>  | Hinweis <sup>3</sup> |
| <i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C und G                                                                | Hinweis <sup>4</sup>  | Hinweis <sup>4</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                           | ≤ 0,5 mg/l            | > 1 mg/l             |
| Streptokokken der Viridans-Gruppe                                                                         | ≤ 0,5 mg/l            | > 0,5 mg/l           |

| Erreger                             | Sensitiv                | Resistent            |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i>       | $\leq 1 \text{ mg/l}$   | $> 2 \text{ mg/l}$   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>        | $\leq 4 \text{ mg/l}$   | $> 8 \text{ mg/l}$   |
| Nicht speziesspezifische Grenzwerte | $\leq 4 \text{ mg/l}^5$ | $> 8 \text{ mg/l}^5$ |

- 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.
- Grenzwert bezieht sich auf eine Dosierung von dreimal 1,5 g und ausschließlich auf *E. coli*, *P. mirabilis* und *Klebsiella* spp
- Für Staphylokokken wird die Sensibilität gegen Cephalosporine von der Cefoxitin-Empfindlichkeit abgeleitet; ausgenommen hiervon sind Cefixim, Ceftazidim, Ceftazidim-Avibactam, Ceftributen und Ceftolozan-Tazobactam, für die keine Grenzwerte existieren und die bei Infektionen mit Staphylokokken nicht eingesetzt werden sollen.
- Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen wird von deren Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.
- Grenzwert gilt für eine tägliche intravenöse Dosis von dreimal 750 mg und hochdosierte Gabe von mindestens dreimal 1,5 g.

#### 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.

Cefuroxim ist in vitro üblicherweise aktiv gegen die folgenden Mikroorganismen.

| <b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Gram-positive Aerobier:</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) <sup>§</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus mitis</i> (Viridans-Gruppe)                                                                                                    |
| <u>Gram-negative Aerobier:</u><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Haemophilus parainfluenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Microorganismen, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>Gram-positive Aerobier:</u><br><i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Gram-negative Aerobier:</u><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus</i> spp. (außer <i>P. vulgaris</i> )<br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp. |
| <u>Gram-positive Anaerobier:</u><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Propionibacterium</i> spp.                                                                                                                                                       |
| <u>Gram-negative Anaerobier:</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Bacteroides</i> spp.                                                                                            |
| <b><u>Von Natur aus resistente Mikroorganismen</u></b>                                                                                                                              |
| <u>Gram-positive Aerobier:</u><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Enterococcus faecium</i>                                                                                       |
| <u>Gram-negative Aerobier:</u><br><i>Acinetobacter</i> spp.<br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia marcescens</i> |
| <u>Gram-positive Anaerobier:</u><br><i>Clostridium difficile</i>                                                                                                                    |
| <u>Gram-negative Anaerobier:</u><br><i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                     |
| <u>Andere:</u><br><i>Chlamydia</i> spp.<br><i>Mycoplasma</i> spp.<br><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 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 µg/ml für eine 750 mg-Dosis bzw. 100 µg/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 Plasmaproteinbindung 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<sup>2</sup>. Cefuroxim-Konzentrationen oberhalb der für die häufigsten Erreger angegebenen MHK können in Tonsillen, Nebenhöhlgewebe, 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<sup>2</sup>.

### 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

## 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln und anderen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden. Cefuroxim darf nicht mit Aminoglykosid-Antibiotika gemischt werden.

Das Mischen von Cefuroxim mit Natriumhydrogencarbonat-Lösungen hat erhebliche Auswirkungen auf die Farbe der Lösung. Deshalb eignet sich diese Lösung nicht zur Verdünnung von Cefuroxim. Falls erforderlich, kann die Cefuroxim-Lösung in Wasser für Injektionszwecke gelöst über den Infusionszugang bei Patienten, die Natriumhydrogencarbonat-Lösungen als Infusion erhalten, gegeben werden.

Informationen zu kompatiblen Lösungen, siehe Abschnitt 6.6.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### Dauer der Haltbarkeit der hergestellten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 3 Stunden bei 25°C und für 12 Stunden bei 5°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch verantwortlich.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefuroxim-CNP 750 mg ist in 15 ml farblosen Typ I Durchstechflaschen aus Glas erhältlich, die mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einem Flip-Off Deckel verschlossen sind.

Packungsgrößen: Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Tabelle 4: 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)** |
| 750 mg                                                                                                          | intramuskulär        | 3 ml                                        | 216                                         |
|                                                                                                                 | intravenöser Bolus   | mindestens 6 ml                             | 116                                         |
|                                                                                                                 | intravenöse Infusion | mindestens 6 ml                             | 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.

#### Herstellung der Injektionslösung

Zur Herstellung der Lösung wird Cefuroxim-CNP 750 mg in mindestens 6 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.

Die intravenöse Injektion sollte über mindestens 3-5 Minuten langsam verabreicht werden.

#### Intramuskuläre Injektion

Fügen Sie 3 ml Wasser für Injektionszwecke zu Cefuroxim-CNP 750 mg hinzu.

Um Schmerzen durch das Volumen der injizierten Lösung zu vermeiden, dürfen nicht mehr als 5 ml pro Verabreichungsort injiziert werden.

#### Kompatibilität mit intravenösen Lösungen

Folgende Lösungsmittel eignen sich zur Herstellung der Lösung:

- Wasser für Injektionszwecke
- 5% Glukoselösung
- physiologische Kochsalzlösung.

Die rekonstituierte Lösung hat eine gelbliche bis bräunliche Farbe. Unterschiede in Farbe und Intensität haben keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollten Sie die rekonstituierte Lösung auf Partikel und Verfärbung vor der Verabreichung prüfen. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn diese klar und so gut wie frei von Partikeln ist.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

CNP Pharma GmbH  
Marienplatz 10-12  
94081 Fürstenzell  
Telefon 0049 (0) 8502 9184 200  
Telefax 0049 (0) 8502 9184 491

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul.-Nr.: 85482.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.01.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.11.2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

24.05.2023

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig