

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefuroxim Kalceks 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung  
Cefuroxim Kalceks 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefuroxim Kalceks 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält 750 mg Cefuroxim (als Cefuroxim-Natrium).  
Natriumgehalt pro Durchstechflasche: 40,6 mg (entsprechend 1,8 mmol)

Cefuroxim Kalceks 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält 1500 mg Cefuroxim (als Cefuroxim-Natrium).  
Natriumgehalt pro Durchstechflasche: 81,3 mg (entsprechend 3,5 mmol)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.  
Weißes oder nahezu weißes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Cefuroxim Kalceks ist indiziert 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: Cellulitis, 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, ist Cefuroxim zusammen mit zusätzlichen geeigneten antibakteriellen Substanzen anzuwenden.

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  $\geq 40$  kg*

Anwendungsgebiet	Dosierung
Ambulant erworbene Pneumonie und akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis	750 mg alle 8 Stunden (intravenös oder intramuskulär)
Infektionen des Weichteilgewebes: Cellulitis, Erysipel und Wundinfektionen	
Intraabdominelle Infektionen	
Komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis	1500 mg alle 8 Stunden (intravenös oder intramuskulär)
Schwere Infektionen	750 mg alle 6 Stunden (intravenös) 1500 mg alle 8 Stunden (intravenös)
Prophylaxe von Infektionen bei gastrointestinalen, gynäkologischen (einschließlich Kaiserschnitt) und orthopädischen Operationen	1500 mg 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	1500 mg 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 3 bis 4 Einzeldosen. Eine Dosis von 60 mg/kg/Tag ist für die meisten Infektionen geeignet.	30 bis 100 mg/kg/Tag (intravenös) verteilt auf 2 bis 3 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 deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen, die Cefuroxim-Dosis entsprechend der verlangsamten Elimination zu reduzieren.

Tabelle 3. Empfohlene Dosierung von Cefuroxim Kalceks bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	T <sub>1/2</sub> (Stunden)	Dosierung (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 1500 mg).
10-20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3-6,5	750 mg zweimal täglich
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,8-22,3	750 mg einmal täglich
Hämodialyse-Patienten	3,75	Am Ende jeder Dialysesitzung ist eine zusätzliche 750 mg-Dosis intravenös oder intramuskulär zu geben; 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 Hämodialyse ( <i>continuous arteriovenous haemodialysis</i> , CAVH) oder eine High-Flux-Hämodialyse (HF) durchgeführt wird	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg zweimal täglich; Für Low-Flux-Hämodialyse 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 ist 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 zu verabreichen.

Intramuskuläre Injektionen sind gut in den Muskelbauch eines relativ großen Muskels zu injizieren, wobei nicht mehr als 750 mg an einer Stelle zu injizieren sind.

Vorsicht ist geboten, wenn 1500 mg als Einzeldosis durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden: Es sind 2 Dosen von 750 mg zu injizieren, jede an einer anderen Stelle.

Dosen über 1500 mg sind intravenös zu verabreichen.

Wird als Lösungsmittel für die Rekonstitution von Cefuroxim zur intramuskulären Injektion Lidocain verwendet, darf das rekonstituierte Arzneimittel niemals intravenös verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Es sind die Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Lidocain zu beachten.

Nach Zugabe der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels für die intramuskuläre Injektion entsteht eine Suspension. Die Farbe der Suspension ist nahezu weiß bis gelblich-weiß.

Nach Zugabe der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels für die intravenöse Injektion oder Infusion entsteht eine klare gelbliche Lösung. Die Intensität der Farbe der Lösung nach der Rekonstitution/Verdünnung kann je nach Dauer der Lagerung und Konzentration variieren, jedoch hat dies keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.6).

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Cefuroxim.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika.

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

Vor der intramuskulären Injektion von Cefuroxim, bei der eine Lidocain-Lösung als Lösungsmittel verwendet wird, müssen die Gegenanzeigen für Lidocain ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe hierzu die Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Lidocain, insbesondere die Gegenanzeigen. Lidocain darf niemals intravenös verabreicht werden.

### **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 muss die Behandlung mit Cefuroxim sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Vor Beginn der Behandlung ist festzustellen, ob beim Patienten in der Krankengeschichte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefuroxim, andere Cephalosporine oder andere Beta-Lactam-Wirkstoffe aufgetreten sind. Bei Patienten mit leichter Überempfindlichkeit gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte ist Cefuroxim mit Vorsicht anzuwenden.

#### 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 sind bei Patienten, die gleichzeitig mit stark wirkenden Diuretika, wie Furosemid, oder Aminoglykosiden behandelt werden, mit Vorsicht zu geben. Bei Anwendung dieser Kombinationen wurde über Nierenfunktionsstörungen berichtet. Die Nierenfunktion ist bei älteren Patienten und Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung zu überwachen (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 *Clostridioides difficile*) führen, wodurch eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden kann (siehe Abschnitt 4.8).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertes pseudomembranöser 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 *Clostridioides difficile* gerichteten Therapie müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

#### Intrakamerale Anwendung und Augenerkrankungen

Cefuroxim Kalceks 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 Makulaödeme, und Netzhautödeme, Netzhautablösungen, Netzhauttoxizität, eine verminderte Sehfähigkeit, Verringerungen der Sehschärfe, verschwommenes Sehen, Hornhauttrübungen und Hornhautödem.

#### 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 diagnostischer Tests

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.

#### Die Anwendung von Lidocain

Wird eine Lidocainlösung als Lösungsmittel verwendet, darf das rekonstituierte Arzneimittel nur zur intramuskulären Injektion verwendet werden. Vor der Anwendung sind die Gegenanzeigen von Lidocain, Warnhinweise und andere relevante Informationen, wie in der Fachinformation von Lidocain aufgeführt, zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3). Lidocain darf niemals intravenös verabreicht werden.

#### Natrium

##### *Cefuroxim Kalceks 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung*

Dieses Arzneimittel enthält 40,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

##### *Cefuroxim Kalceks 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung*

Dieses Arzneimittel enthält 81,3 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### **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 potentiell nephrotoxische Präparate (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika) erhalten, weil eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch eine solche Kombination nicht ausgeschlossen werden kann.

#### Sonstige Wechselwirkungen

Bestimmung des Blut-/Plasmaglukosespiegels: 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 ist Schwangeren nur zu verordnen, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

Es wurde nachgewiesen, dass Cefuroxim plazentagängig 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 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 die Behandlung mit Cefuroxim zu unterbrechen ist oder auf die Behandlung mit Cefuroxim verzichtet werden soll. 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. Es gibt jedoch keine Anzeichen für eine Leberschädigung und Reaktionen an der Injektionsstelle.

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

Daten aus 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).

*Tabelle 4. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Vermehrtes Wachstum von <i>Candida</i> Vermehrtes Wachstum von <i>Clostridioides difficile</i>

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie Eosinophilie Verminderte Hämoglobinkonzentration	Leukopenie Positiver Coombs-Test	Thrombozytopenie Hämolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Arzneimittelfieber Interstitielle Nephritis Anaphylaxie Kutane Vaskulitis
<b>Herzerkrankungen</b>			Kounis-Syndrom
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Gastrointestinale Störungen	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte	Vorübergehender Anstieg des Bilirubins	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag Urtikaria Pruritus	Erythema multiforme Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Angioneurotisches Ödem
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Erhöhung des Serumkreatinins Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs Verminderte Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Reaktionen an der Injektionsstelle, die Schmerzen und Thrombophlebitis einschließen können		
<p><u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u></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 an der intramuskulären Injektionsstelle treten bei höheren Dosen mit größerer Wahrscheinlichkeit auf. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass dies einen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **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: Antibiotika 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 zur Lyse und damit zum Tod der Bakterienzelle führt.

#### Resistenzmechanismus

Eine bakterielle Resistenz gegen Cefuroxim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Beta-Laktamasen einschließlich (jedoch nicht beschränkt auf) Beta-Laktamasen 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. Je nach Resistenzmechanismus können Organismen mit erworbener Penicillinresistenz eine verminderte Empfindlichkeit oder eine Resistenz gegenüber Cefuroxim aufweisen.

### Grenzwerte bei Empfindlichkeitstests

Die von EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Mindesthemmkonzentrationen (MHK) sind auf der Website der EMA (European Medicines Agency) aufgeführt: [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section).

### Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei ausgewählten Arten geografisch und im Laufe der Zeit variieren. Lokale Informationen zur Resistenz sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist der Rat von Experten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen bekannt ist und der Nutzen des Antibiotikums zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

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

### **Im Allgemeinen empfindliche Spezies**

#### Gram-positive Aerobier

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich)<sup>£</sup>

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus agalactiae*

#### Gram-negative Aerobier

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

### **Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können**

#### Gram-positive Aerobier

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus mitis* (Viridans-Gruppe)

#### Gram-negative Aerobier

*Citrobacter* spp. beinhaltet nicht *C. freundii*

*Enterobacter* spp. beinhaltet nicht *E. aerogenes* und *E. cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus* spp. beinhaltet nicht *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  
*Clostridioides 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 Mikrogramm/ml für eine 750 mg-Dosis und zwischen 33 und 40 Mikrogramm/ml für eine 1000 mg-Dosis und wurde 30 bis 60 Minuten nach der Gabe erreicht. Nach intravenösen (i.v.) Dosen von 750 und 1500 mg betrug die Serumkonzentrationen nach 15 Minuten etwa 50 und 100 Mikrogramm/ml.

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 l/1,73 m<sup>2</sup>. 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 (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 dem Dosisbereich von 250 bis 1000 mg zwischen 114 und 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Besondere 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.  $Cl_{cr} < 20$  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.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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, Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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 gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

### Intravenöse oder intramuskuläre Injektion

#### *Haltbarkeit nach Rekonstitution in der Durchstechflasche:*

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 6 Stunden bei 25 °C und 72 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen, wenn es mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht ist das rekonstituierte gebrauchsfertige Arzneimittel sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Rekonstitution der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

### Intravenöse Infusion

Die gebrauchsfertige Lösung ist sofort nach der Rekonstitution zu verdünnen.

#### *Haltbarkeit nach Rekonstitution und Verdünnung:*

Die chemische und physikalische Stabilität der weiter verdünnten gebrauchsfertigen Lösung wurde für 6 Stunden bei 25 °C und 72 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen, wenn eines der kompatiblen Lösungsmittel zur weiteren Verdünnung verwendet wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht ist das verdünnte Arzneimittel sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Rekonstitution/Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### *Cefuroxim Kalceks 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung*

10 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Brombutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einer Aluminiumkappe und einer blauen Flip-off-Kunststoffkappe.

### *Cefuroxim Kalceks 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung*

20 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Brombutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einer Aluminiumkappe und einer orangefarbenen Flip-off-Kunststoffkappe.

Die Durchstechflaschen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen: 1, 5, 10 oder 100 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nur zur einmaligen Anwendung.

### Hinweise zur Rekonstitution

*Tabelle 5. Zugabevolumina und Konzentrationen, die hilfreich sein können, wenn Teildosierungen benötigt werden.*

<b>Zugabevolumina und Konzentrationen der Lösung, die hilfreich sein können, wenn Teildosierungen benötigt werden</b>				
Größe der Durchstechflasche	Art der Anwendung	Physikalische Form	Wassermenge, die zugegeben werden muss (ml)	Ungefähre Cefuroxim-Konzentration (mg/ml)**
750 mg	intramuskulär	Suspension	3 ml	234
	intravenöser Bolus	Lösung	mindestens 6 ml	122
	intravenöse Infusion	Lösung	mindestens 6 ml*	122
1500 mg	intravenöser Bolus	Lösung	mindestens 15 ml	99
	intravenöse Infusion	Lösung	15 ml*	99
	kann bei Bedarf auch intramuskulär verabreicht werden ***	Suspension	6 ml	238

\* 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.

\*\*\* Die Zubereitungsmethode für beide Dosen von 750 mg, die zum gleichen Zeitpunkt verabreicht werden sollen, sollte den Standardqualitätsanforderungen entsprechen (siehe Abschnitt 4.2).

### Kompatibilität

1500 mg Cefuroxim-Natrium rekonstituiert mit 15 ml Wasser für Injektionszwecke können zu einer Metronidazol-Injektion (500 mg/100 ml) hinzugegeben werden.

1500 mg Cefuroxim-Natrium ist mit Azlocillin 1 g (in 15 ml) oder 5 g (in 50 ml) kompatibel.

Cefuroxim-Natrium (5 mg/ml) in 5 % oder 10 % Xylitol-Injektion kann verwendet werden.

Cefuroxim-Natrium ist kompatibel mit wässrigen Lösungen, die bis zu 1 % Lidocainhydrochlorid enthalten (nur zur intramuskulären Injektion). Lidocain darf niemals intravenös verabreicht werden.

Cefuroxim-Natrium ist kompatibel mit den folgenden Infusionslösungen:

- 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung
- 50 mg/ml (5 %) Glukose-Lösung
- 40 mg/ml (4 %) Glucose-Lösung und 1,8 mg/ml (0,18 %) Natriumchlorid-Lösung
- 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung und 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung
- 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung und 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Lösung
- 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung und 2,25 mg/ml (0,225 %) Natriumchlorid-Lösung

- 100 mg/ml (10 %) Glukose-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung (Hartmann-Lösung)

Die Stabilität von Cefuroxim-Natrium in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung und in 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung wird durch die Gegenwart von Hydrocortison-Natriumphosphat nicht beeinflusst.

Cefuroxim-Natrium hat sich auch als kompatibel erwiesen, wenn es bei der i.v. Infusion gemischt wird mit:

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

Nach Zugabe der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels für die intramuskuläre Injektion entsteht eine Suspension. Die Farbe der Suspension ist nahezu weiß bis gelblich-weiß.

Nach Zugabe der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels für die intravenöse Injektion oder Infusion entsteht eine klare gelbliche Lösung. Die Intensität der Farbe der Lösung nach der Rekonstitution/Verdünnung kann je nach Dauer der Lagerung und Konzentration variieren. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels. Vor der Verwendung ist die Lösung visuell zu überprüfen. Es dürfen nur klare, gelbliche Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

#### Entsorgung

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-Mail: kalceks@kalceks.lv

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

Cefuroxim Kalceks 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung – Z.Nr.:

Cefuroxim Kalceks 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung – Z.Nr.:

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

09/2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.