

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Cefuroximaxetil wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zu DRESS und Kounis-Syndrom aus der Literatur und aus Spontanberichten einschließlich einiger Fälle, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang stehen, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Cefuroximaxetil und DRESS sowie Kounis-Syndrom zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Cefuroximaxetil enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Cefuroximaxetil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Cefuroximaxetil enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Cefuroximaxetil enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Die Zulassungsinhaber stellen sicher, dass die bestehenden Produktinformationen so geändert werden (Einfügen, Ersetzen oder Streichung des Textes), dass sie den vereinbarten Wortlaut wie unten angegeben widerspiegeln.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

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.

Ein Warnhinweis sollte im Abschnitt zu Überempfindlichkeitsreaktionen wie folgt ergänzt 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.

- **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse *Herzerkrankungen* mit der Häufigkeit "nicht bekannt" hinzugefügt werden:

Kounis-Syndrom

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* mit der Häufigkeit "nicht bekannt" hinzugefügt werden:

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Packungsbeilage

- **Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?**

[Arzneimittelname] darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden<,>

- **wenn Sie jemals nach der Behandlung mit Cefuroxim oder einem anderen Cephalosporin-Antibiotikum einen schweren Hautausschlag oder Hautabschälungen sowie eine Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund entwickelt haben.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Cefuroxim berichtet. Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn bei Ihnen eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome auftritt, das im Zusammenhang mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen steht.

- **Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Beschwerden, auf die Sie achten müssen

Bei einer kleinen Zahl von Patienten, die [Arzneimittelname] <einnehmen> <anwenden>, treten allergische Reaktionen oder potentiell schwerwiegende Hautreaktionen auf. Zu den Symptomen dieser Reaktionen gehören:

- **großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom).**
- **Brustschmerzen im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen, die ein Symptom eines allergisch bedingten Herzinfarktes sein können (Kounis-Syndrom).**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	17.02.2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	19.05.2023