

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefuroxim SUN 250 mg, filmomhulde tabletten

Cefuroxim SUN 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefuroxim SUN 250 mg filmomhulde tabletten bevatten cefuroximaxetil overeenkomend met 250 mg cefuroxim per tablet.

Cefuroxim SUN 500 mg filmomhulde tabletten bevatten cefuroximaxetil overeenkomend met 500 mg cefuroxim per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

250 mg filmomhulde tabletten: Witte tot gebroken witte filmomhulde gemodificeerde capsulevormige tabletten met de inscriptie '250' aan de ene kant en blanco aan de andere. De tabletten hebben een lengte van 15,0 mm, breedte 6,5 mm en een dikte van 5,05 mm.

500 mg filmomhulde tabletten: Witte tot gebroken witte filmomhulde gemodificeerde capsulevormige tabletten met de inscriptie '500' aan de ene kant en blanco aan de andere. De tabletten hebben een lengte van 18,0 mm, breedte 9,0 mm en een dikte van 6,95 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefuroxim SUN is geïndiceerd voor de behandeling van de hieronder genoemde infecties bij volwassenen en kinderen van 3 maanden of ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis
- acute bacteriële sinusitis
- acute otitis media
- acute exacerbaties van chronische bronchitis
- cystitis

- pyelonefritis
- ongecompliceerde huidinfecties en infecties aan de weke delen
- behandeling van vroege ziekte van Lyme

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen wat betreft het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke behandelduur is zeven dagen (kan variëren van vijf tot tien dagen).

Tabel 1. Volwassenen en kinderen (≥ 40 kg)

Indicatie	Dosering
Acute tonsillitis en faryngitis, acute bacteriële sinusitis	250 mg tweemaal daags
Acute otitis media	500 mg tweemaal daags
Acute exacerbaties van chronische bronchitis	500 mg tweemaal daags
Cystitis	250 mg tweemaal daags
Pyelonefritis	250 mg tweemaal daags
Ongecompliceerde infecties van huid en weke delen	250 mg tweemaal daags
Ziekte van Lyme	500 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen (kan variëren van 10 tot 21 dagen)

Tabel 2. Kinderen (<40 kg)

Indicatie	Dosering
Acute tonsillitis en faryngitis, acute bacteriële sinusitis	10 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 125 mg tweemaal daags
Kinderen van twee jaar of ouder met otitis media of, waar van toepassing, met ernstiger infecties	15 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 250 mg tweemaal per dag
Cystitis	15 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Pyelonefritis	15 mg/kg tweemaal daags tot een maximum

	van 250 mg tweemaal daags gedurende 10 tot 14 dagen
Ongecompliceerde infecties van huid en weke delen	15 mg/kg tweemaal daags tot een maximum van 250 mg tweemaal daags
Ziekte van Lyme	15 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 250 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen (10 tot 21 dagen)

Er is geen ervaring met het gebruik van Cefuroxim SUN bij kinderen jonger dan drie maanden.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit geneesmiddel, maar er zijn ook andere producten met een lagere sterkte dan 250 mg verkrijgbaar.

Cefuroximaxetiltabletten en cefuroximaxetilgranulaat voor orale suspensie zijn niet bio-equivalent en zijn niet onderling uitwisselbaar op basis van milligram-per-milligram (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van cefuroximaxetil bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn niet vastgesteld.

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met duidelijk verminderde nierfunctie wordt aanbevolen om de dosering cefuroxim te verlagen ter compensatie van de tragere uitscheiding. Cefuroxim wordt effectief verwijderd door dialyse.

Tabel 3. Aanbevolen doses voor Cefuroxim SUN bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	T_{1/2} (uur)	Aanbevolen dosering
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4 - 2,4	geen dosisaanpassing nodig (standaarddosis van 125 mg tot 500 mg, tweemaal daags toegediend)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	standaard individuele dosis, elke 24 uur toegediend
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	standaard individuele dosis, elke 48 uur toegediend
Tijdens hemodialyse	2 - 4	aan het eind van elke dialyse moet een eenmalige additionele standaard individuele dosis worden gegeven

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met afgenomen leverfunctie. Aangezien cefuroxim voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, zal de aanwezigheid van leverdisfunctie naar verwachting geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Cefuroxim SUN filmomhulde tabletten moeten na de maaltijd worden ingenomen voor een optimale absorptie.

Cefuroxim SUN filmomhulde tabletten mogen niet worden verkruid en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van patiënten die geen tabletten kunnen slikken. Bij kinderen kan cefuroximaxetilgranulaat voor orale suspensie worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor cefalosporine-antibiotica.

Een geschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie) voor elke andere vorm van bètalactamantibiotica (penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Speciale zorg is geïndiceerd bij patiënten die een allergische reactie hebben ervaren op penicilline of andere bètalactamantibiotica, want er bestaat risico op kruisgevoeligheid. Net zoals bij alle bètalactamantibiotica zijn ernstige en incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. Er zijn meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties die zich ontwikkelen tot het Kounis-syndroom (acute allergische kransslagaderspasme die kan resulteren in een myocardinfarct, zie rubriek 4.8). In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties, moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden gestaakt en moeten gepaste noodmaatregelen worden genomen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet worden vastgesteld of de patiënt een geschiedenis heeft van ernstige overgevoeligheidsreacties op cefuroxim, andere cefalosporines of andere typen bètalactammiddelen. Men moet voorzichtig zijn wanneer cefuroxim wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor bètalactammiddelen.

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCARS)

Ernstige bijwerkingen van de huid waaronder: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met cefuroxim (zie rubriek 4.8).

Op het moment van voorschrijven moeten patiënten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de

patiënt tijdens het gebruik van cefuroxim een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS, dan mag de behandeling met cefuroxim bij deze patiënt in geen geval worden hervat
Jarisch-Herxheimer-reactie

De Jarisch-Herxheimer-reactie is gemeld na gebruik van cefuroximaxetil voor de behandeling van de ziekte van Lyme. Deze reactie is het directe gevolg van de bactericide activiteit van cefuroximaxetil tegen de bacterie verantwoordelijk voor de ziekte van Lyme, de spirocheet *Borrelia burgdorferi*. Patiënten moeten worden gerustgesteld dat dit een veel voorkomend en gewoonlijk zichzelf limiterend gevolg is van een antibioticabehandeling van de ziekte van Lyme (zie rubriek 4.8).

Overgroei van ongevoelige micro-organismen

Net zoals bij andere antibiotica kan het gebruik van cefuroximaxetil leiden tot overgroei van *Candida*. Langdurig gebruik kan tevens leiden tot overgroei van andere ongevoelige micro-organismen (bijv. enterokokken en *Clostridioides difficile*), waardoor onderbreking van de behandeling wellicht noodzakelijk is (zie rubriek 4.8).

Pseudomembraneuze colitis in samenhang met antibacteriële middelen is voor bijna alle antibacteriële middelen gemeld, inclusief cefuroxim, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Deze diagnose moet worden overwogen bij patiënten met diarree tijdens of na het gebruik van cefuroxim (zie rubriek 4.8). Staking van de behandeling met cefuroxim en de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Verstoring van diagnostische tests

Het gebruik van cefuroxim is in verband gebracht met de ontwikkeling van een positieve Coombs-test, hetgeen kan storen bij het doen van kruisproeven met bloed (zie rubriek 4.8).

Omdat er zich bij een ferricyanidetest een vals-negatief resultaat kan voordoen, wordt aanbevolen dat ofwel de glucose-oxidasemethode ofwel de hexokinasmethode wordt toegepast voor de bepaling van de bloed-/plasmaglucozespiegels bij patiënten die cefuroximaxetil ontvangen.

Belangrijke informatie betreffende hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de zuurgraad in de maag verminderen, kunnen leiden tot een lagere biologische beschikbaarheid van cefuroximaxetil dan in nuchtere toestand het geval is, en doen het effect van verhoogde absorptie na voedselinname vaak teniet.

Cefuroximaxetil kan de darmflora beïnvloeden, met als gevolg een lagere oestrogenreabsorptie.

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van probenecide leidt tot een significante verhoging van de piekconcentratie, het oppervlak onder de serumconcentratietijdcurve en de eliminatiehalfwaardetijd van cefuroxim.

Gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan leiden tot verhoogde INR.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cefuroxim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen schadelijk effecten gebleken op de zwangerschap, op de embryonale of foetale ontwikkeling, op de partus of postnatale ontwikkeling. Cefuroxim SUN mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het voordeel zwaarder weegt dan het risico.

Borstvoeding

Cefuroxim wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Er worden geen bijwerkingen bij therapeutische doses verwacht, hoewel een risico van diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen niet kan worden uitgesloten. Als gevolg van deze effecten zou borstvoeding mogelijk moeten worden gestaakt. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisatie. Cefuroxim mag alleen worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven na een baten/risicoafweging door de behandelende arts.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van cefuroximaxetil op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit voortplantingsonderzoeken bij dieren zijn geen effecten gebleken op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien dit geneesmiddel echter duizeligheid kan veroorzaken, moeten patiënten worden gewaarschuwd om voorzichtig te zijn als zij rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn overgroei van *Candida*, eosinofilie, hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen en tijdelijke verhoging van de leverenzymen.

De aan onderstaande bijwerkingen toegekende frequentiecategorieën zijn schattingen, want voor de meeste bijwerkingen zijn er geen geschikte gegevens (bijvoorbeeld uit placebogecontroleerde onderzoeken) beschikbaar voor het berekenen van de incidentie. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen waarmee cefuroximaxetil gepaard gaat, variëren, afhankelijk van de indicatie.

Er zijn gegevens uit grootschalige klinische onderzoeken gebruikt om de frequentie te bepalen van zeer vaak voorkomende tot zelden voorkomende ongewenste effecten. De frequenties die aan alle andere bijwerkingen werden toegekend, (d.w.z. die met een frequentie van <math><1/10.000</math> voorkwamen) werden voornamelijk bepaald met behulp van postmarketinggegevens en berusten op een meldingspercentage en niet zozeer op de ware frequentie. Er waren geen placebogecontroleerde onderzoeksgegevens beschikbaar. Daar waar incidenties zijn berekend uit klinische onderzoeksgegevens, zijn deze gebaseerd op geneesmiddelgerelateerde (door de onderzoeker beoordeelde) gegevens.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Hieronder staan behandelingsgerelateerde bijwerkingen van alle graden vermeld, ingedeeld naar de systeem/orgaanklasse van de MedDRA, de frequentie en ernst. De volgende conventie is gehanteerd voor de classificatie van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, <1/10$); soms ($\geq 1/1.000, <1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, <1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	overgroei van <i>Candida</i>		overgroei van <i>Clostridioides difficile</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	eosinofilie	positieve Coombs-test, trombocytopenie, leukopenie (soms zeer aanwezig)	hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen			geneesmiddelkoorts, serumziekte, anafylaxie, Jarisch-Herxheimer-reactie
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid		
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, misselijkheid buikpijn	braken	pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	tijdelijke verhoging van leverenzymwaarden		geelzucht (overwegend cholestatisch), hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag	urticaria, pruritus, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (exanthemateuze necrolyse) (zie <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>), angioneurotisch oedeem <u>Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)</u>
<i>Hartaandoeningen</i>			<u>Kounis-syndroom</u>

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cefalosporinen als klasse worden vaak geabsorbeerd op het oppervlak van rodebloedcelmembranen en reageren met antilichamen die tegen het geneesmiddel zijn gericht, hetgeen leidt tot een positieve Coombs-test (met mogelijke verstoring van kruisproeven met bloed) en zeer zelden hemolytische anemie.

Er zijn tijdelijke verhogingen in de serumleverenzymen waargenomen die meestal reversibel zijn.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel voor cefuroximaxetil bij kinderen komt overeen met het profiel bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot neurologische gevolgen waaronder encefalopathie, convulsies en coma. Symptomen van overdosering kunnen zich voordoen als de dosis niet op correcte wijze wordt verlaagd bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De cefuroximserumspiegels kunnen worden verlaagd door hemodialyse en peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tweedegeneratiecefalosporinen, ATC-code: J01DC02

Werkingsmechanisme

Cefuroximaxetil wordt door esterase-enzymen gehydrolyseerd tot het actieve antibioticum cefuroxim. Cefuroxim remt de synthese van bacteriële celwanden na hechting aan penicillinebindende eiwitten (PBP's). Dit leidt tot een onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan), hetgeen leidt tot bacteriële cellysis en celdood.

Resistentiemechanisme

Bacteriële resistentie tegen cefuroxim kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bètalactamasen; waaronder (maar niet beperkt tot) breedspectrum bètalactamasen (ESBL's), en AmpC-enzymen, die opgewekt of stabiel onderdrukt kunnen zijn bij bepaalde aerobe Gram-negatieve bacteriesoorten;
- verminderde affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor cefuroxim;
- impermeabiliteit van de buitenste membraan, hetgeen de toegankelijkheid beperkt van cefuroxim tot penicillinebindende eiwitten in Gram-negatieve bacteriën;
- bacteriële effluxpompen.

Organismen die resistentie hebben verkregen tegen andere injecteerbare cefalosporinen zullen naar verwachting ook resistent zijn tegen cefuroxim.

Afhankelijk van het resistentiemechanisme zullen organismen die resistentie hebben verkregen tegen penicillinen, een verminderde gevoeligheid of weerstand tegen cefuroxim laten zien.

Breekpunten cefuroximaxetil

De breekpunten voor de minimale inhiberende concentratie (MIC) die zijn vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn:

Micro-organisme	Breekpunten (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	≤8	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	NB ³	NB ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C en G	NB ⁴	NB ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,001	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,001	>1
Non-species gerelateerde breekpunten ¹	IE ⁵	IE ⁵

¹ De cefalosporinebreekpunten voor *Enterobacteriaceae* zullen alle klinisch relevante resistentiemechanismen aantonen (inclusief ESBL en door plasmide gemedieerd AmpC). Sommige stammen die bètalactamasen produceren, zijn gevoelig of middelmatig gevoelig voor derde- of vierdegeneratiecefalosporinen met deze breekpunten en moeten worden

gemeld zoals ze worden aangetroffen, d.w.z. de aan- of afwezigheid van een ESBL is op zich niet van invloed op de indeling van gevoeligheid. In veel regio's wordt de detectie en karakterisering van ESBL aanbevolen of is deze verplicht voor infectiebestrijdingsdoeleinden.

² Uitsluitend ongecompliceerde urineweginfecties (cystitis) (zie rubriek 4.1).

³ Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid van de gevoeligheid voor cefoxitin; dat geldt niet voor cefixim, ceftazidim, ceftazidim-avibactam, ceftibuten en ceftolozan-tazobactam, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt bij stafylokokkeninfecties. Voor orale middelen, let op dat de infectieplaats wordt voldoende bereikt. Indien cefotaxime en ceftriaxon worden gerapporteerd voor methicilline-gevoelige stafylokokken, moeten deze worden gerapporteerd als “Gevoelige, verhoogde blootstelling”(I).

⁴ De gevoeligheid voor bètalactam van bètahemolytische streptokokkengroepen A, B, C en G wordt afgeleid van de benzylpenicillinegevoeligheid.

⁵ Onvoldoende aanwijzingen dat de soort in kwestie een goed doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel. Er kan een MIC worden vermeld met een begeleidend commentaar maar zonder begeleidende S-, of R-indeling.

S=gevoelig, R=resistent

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in de loop der tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zonodig moet deskundig advies worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van cefuroximaxetil voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

Cefuroxim is gewoonlijk actief tegen de volgende micro-organismen *in vitro*.

Meestal gevoelige soorten

Gram-positieve aerobe bacteriën:

Staphylococcus aureus (meticillinegevoelig)*

Coagulase-negatieve staphylococcus (meticillinegevoelig)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Gram-negatieve aerobe bacteriën:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Spirochetten:

<i>Borrelia burgdorferi</i>
Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (behalve <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp.
<u>Gram-positieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Inherent resistente micro-organismen
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gram-negatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Overige:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp.

Legionella spp.

*Alle meticillineresistente *S. aureus* zijn resistent tegen cefuroxim.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt cefuroximaxetil uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en snel gehydrolyseerd in het darmslijmvlies en het bloed waarbij cefuroxim in de circulatie vrijkomt.

Optimale absorptie doet zich voor bij inname kort na de maaltijd.

Na toediening van tabletten cefuroximaxetil worden piekserumspiegels op (2,1 µg/ml voor een dosis van 125 mg, 4,1 µg/ml voor een dosis van 250 mg, 7,0 µg/ml voor een dosis van 500 mg en 13,6 µg/ml voor een dosis van 1000 mg) na circa 2 tot 3 uur bereikt indien ingenomen met voedsel. De absorptiesnelheid van cefuroxim uit de suspensie is lager dan die uit tabletten, met als gevolg latere, lagere piekserumspiegels en verlaagde systemische biologische beschikbaarheid (4 tot 17% lager). Cefuroximaxetil orale suspensie was niet biologisch equivalent aan cefuroximaxetiltabletten bij tests bij gezonde volwassenen en is daarom niet onderling uitwisselbaar op milligram-per-milligram basis (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van cefuroxim verloopt lineair over het orale doseringsbereik van 125 tot 1000 mg. Bij herhaalde orale doses van 250 tot 500 mg was er geen sprake van accumulatie van cefuroxim.

Distributie

Er is eiwitbinding vastgesteld van 33 tot 50%, afhankelijk van de gebruikte methodologie. Na een enkelvoudige dosis cefuroximaxetil 500 mg tablet aan 12 gezonde vrijwilligers bedroeg het schijnbare distributievolume 50 liter (CV%=28%). Concentraties cefuroxim boven de minimale inhiberende concentratie voor veel voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in de amandelen, sinusweefsels, bronchusslijmvlies, bot, pleuravocht, gewrichtsvocht, synoviaal vocht, interstitieel vocht, gal, sputum en oogkamervocht. Cefuroxim passeert de bloed-hersenbarrière wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn.

Biotransformatie

Cefuroxim wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

De serumhalfwaardetijd ligt tussen 1 en 1,5 uur. Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De nierklaring ligt tussen 125 tot 148 ml/min/1,73 m².

Bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht

Er zijn geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cefuroxim tussen mannen en vrouwen.

Ouderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig bij oudere patiënten met normale nierfunctie bij doseringen tot het normale maximum van 1 g per dag. Aangezien bij oudere patiënten de kans groter is dat de nierfunctie verminderd is, moet de dosis worden aangepast in overeenstemming met de nierfunctie bij ouderen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Bij oudere zuigelingen (>3 maanden) en bij kinderen is de farmacokinetiek van cefuroxim vergelijkbaar met die van volwassenen.

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gebruik van cefuroximaxetil bij kinderen jonger dan drie maanden.

Verminderde nierfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van cefuroximaxetil bij patiënten met nierfalen zijn niet vastgesteld. Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Net als bij andere vergelijkbare antibiotica wordt bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie (d.w.z. $C_{1cr} < 30$ ml/minuut) aanbevolen om de dosering cefuroxim te verlagen ter compensatie voor de tragere excretie (zie rubriek 4.2). Cefuroxim wordt effectief verwijderd door dialyse.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie. Aangezien cefuroxim voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, zal de aanwezigheid van een afgenomen leverfunctie naar verwachting geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

Er is aangetoond dat de belangrijkste farmacokinetische-farmacodynamische index die correleert met werkzaamheid *in vivo* voor cefalosporinen, het percentage is van het dosisinterval (%T) waarbij de nietgebonden concentratie boven de minimum inhibitory concentration (MIC) van cefuroxim voor individuele doelsoorten blijft (d.w.z. $\%T > MIC$).

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit; er zijn echter geen aanwijzingen die duiden op een carcinogeen potentieel. De activiteit van gammaglutamyltranspeptidase in rattenurine wordt geremd door diverse cefalosporinen, de mate van remming is echter minder bij cefuroxim. Dit kan significant zijn bij de verstoring van klinische laboratoriumtests bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (PH 101)

Microkristallijne cellulose (PH 112)

Croscarmelosenatrium

Natriumlaurylsulfaat

Gehydrogeneerde plantaardige olie

Colloïdaal anhydrisch silica

Filmomhulling

Opadry White OY-S-58910 [bevat hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol (E1521) en talk (E553b)]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Een positieve Coombs test is gemeld tijdens de behandeling met cefalosporines - dit fenomeen kan interfereren met kruisproef van bloed.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

250 mg

PVC / Aclar / Al blisterverpakkingen bevattende 6, 10, 12, 14, 20, 24, 30, 50, 100 of 120 filmomhulde tabletten.

500 mg

PVC / Aclar / Al blisterverpakkingen bevattende 6, 10, 12, 14, 15, 20, 24, 30, 50, 100, 120 of 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cefuroxim SUN 250 mg, filmomhulde tabletten RVG 116888

Cefuroxim SUN 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 116889

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 december 2015

Datum van laatste verlenging: 29 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 19 mei 2023.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG:

www.geneesmiddeleninformatiebank.nl