

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefuroxim Venus Pharma 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Cefuroxim Venus Pharma 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefuroxim Venus Pharma 750 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon bevat cefuroxim natrium gelijkwaardig aan Cefuroxim 750 mg

Elke flacon met cefuroxim natrium bevat ongeveer 39 mg natrium.

Cefuroxim Venus Pharma 1500 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon bevat cefuroxim natrium overeenkomend met Cefuroxim 1500 mg

Elke flacon cefuroxim natrium bevat ongeveer 78 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Wit of bijna wit, licht hygroscopisch poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefuroxim is geïndiceerd voor de behandeling van de hieronder vermelde infecties voor gebruik bij volwassenen en kinderen, inclusief pasgeborenen (vanaf de geboorte) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- In de gemeenschap opgelopen longontsteking.
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis.
- Gecompliceerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis.

- Wekedeleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties.
- Intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4).
- Profylaxe tegen infecties bij gastro-intestinale (inclusief slokdarm), orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische chirurgie (inclusief keizersnede).

Bij de behandeling en preventie van infecties waarbij het zeer waarschijnlijk is dat anaerobe organismen zullen worden aangetroffen, moet Cefuroxim worden toegediend met aanvullende geschikte antibacteriële middelen.

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 1. Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Indicatie	Dosering
In de gemeenschap opgelopen longontsteking en acute exacerbaties van chronische bronchitis.	750 mg om de 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Wekedeleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties.	
Intra-abdominale infecties.	
Gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis.	1500 mg om de 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Ernstige infecties.	750 mg om de 6 uur (intraveneus) 1500 mg om de 8 uur (intraveneus)
Chirurgische profylaxe voor gastro-intestinale, gynaecologische (inclusief keizersnede) en orthopedische operaties.	1500 mg bij de inductie van anesthesie. Dit kan worden aangevuld met twee doses van 750 mg (intramusculair) na 8 uur en 16 uur.
Chirurgische profylaxe voor cardiovasculaire en oesofagale operaties.	1500 mg bij de inductie van anesthesie, gevolgd door 750 mg (intramusculair) om de 8 uur gedurende voor nog 24 uur.

Tabel 2. Kinderen < 40 kg

	Zuigelingen en peuters > 3 weken en kinderen < 40 kg	Zuigelingen (geboorte tot 3 weken)
In de gemeenschap opgelopen longontsteking.	30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus), toegediend in 3 of 4 verdeelde doses; een dosis van 60 mg/kg/dag is geschikt voor de meeste infecties.	30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus), toegediend in 2 of 3 verdeelde doses (zie rubriek 5.2)
Gecompliceerde infecties van de urinewegen, inclusief pyelonefritis.		
Wekedeleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties.		
Intra-abdominale infecties.		

Nierinsufficiëntie

Cefuroxim wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Daarom wordt, zoals bij al deze antibiotica, bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie aanbevolen de dosering van cefuroxim te verlagen om de tragere uitscheiding te compenseren.

Tabel 3. Aanbevolen doses voor cefuroxim bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	T1/2 (uur)	Dosis (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Het is niet nodig de standaarddosis (750 mg tot 1500 mg driemaal daags) te verlagen.
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg tweemaal daags
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg eenmaal daags
Patiënten op hemodialyse	3,75	Een volgende dosis van 750 mg moet intraveneus of intramusculair worden toegediend aan het einde van elke dialyse; naast parenteraal gebruik kan cefuroxim natrium worden opgenomen in de peritoneale dialysevloeistof (gewoonlijk 250 mg voor elke 2 liter dialysevloeistof).
Patiënten met nierfalen op continue arterioveneuze hemodialyse (CAVH) of hoge-flux hemofiltratie (HF) in intensieve therapie-eenheden.	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg tweemaal daags; volg bij lage-flux hemofiltratie de aanbevolen dosering bij verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Cefuroxim wordt voornamelijk door de nieren geëlimineerd. Bij patiënten met leverdisfunctie wordt niet verwacht dat dit de farmacokinetiek van cefuroxim zal beïnvloeden.

Wijze van toediening

Cefuroxim moet worden toegediend door intraveneuze injectie gedurende 3 tot 5 minuten rechtstreeks in een ader of via een infuusslang of infuus gedurende 30 tot 60 minuten, of door diepe intramusculaire injectie.

Intramusculaire injecties moeten goed in de massa van een relatief grote spier worden geïnjecteerd en op één plaats mag niet meer dan 750 mg worden geïnjecteerd. Voor doses van meer dan 1500 mg moet intraveneuze toediening worden gebruikt. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

750 mg, 1500 mg poeder voor oplossing voor infusie (Monovial presentatie).

Voor instructies betreffende de bereiding van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor cefalosporine antibiotica.

Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bv. anafylactische reactie) voor enig ander type van bèta-lactam antibacteriële middelen (penicillines, monobactam en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Zoals met alle beta-lactam antibacteriële middelen zijn ernstige en soms 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 stopgezet en moeten adequate noodmaatregelen worden genomen.

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 een 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.

Vóór het begin van de behandeling moet worden vastgesteld of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van ernstige overgevoeligheidsreacties op cefuroxim, op andere cefalosporinen of op enig ander type beta-lactam middelen. Voorzichtigheid is geboden indien cefuroxim wordt gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor andere beta-lactam middelen.

Gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica of aminoglycosiden

Cefalosporine antibiotica in hoge doses moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die gelijktijdig worden behandeld met krachtige diuretica zoals furosemide of aminoglycosiden. Nierinsufficiëntie is gemeld tijdens gebruik van deze gecombineerde behandelingen. De nierfunctie dient te worden gemonitord bij ouderen en personen met bekende reeds bestaande nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Overgroei van niet-vatbare micro-organismen

Gebruik van cefuroxim kan leiden tot de overgroei van candida. Langdurig gebruik kan ook leiden tot overgroei van andere niet-vatbare micro-organismen (bijv enterokokken en clostridium difficile), waardoor de behandeling mogelijk moet worden onderbroken (zie rubriek 4.8).

Antibacteriële middelen-geassocieerde pseudomembraneuze colitis is gemeld bij gebruik van cefuroxim en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Deze diagnose moet worden overwogen bij patiënten met diarree tijdens of na de toediening van cefuroxim (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling met cefuroxim en toediening van een specifieke behandeling voor clostridium difficile dient te worden overwogen. Medicijnen die de peristaltiek remmen dienen niet te worden gegeven.

Intracameraal gebruik en oogaandoeningen

Cefuroxim Venus Pharma is niet geformuleerd voor intracameraal gebruik. Individuele gevallen en clusters van ernstige oculaire bijwerkingen zijn gemeld na het niet goedgekeurde intracameraal gebruik van cefuroxim natrium dat werd gemengd in injectieflacons die zijn goedgekeurd voor intraveneuze of intramusculaire toediening. Deze bijwerkingen omvatten macula-oedeem, retina-oedeem, retinalosling, retinale toxiciteit, afgenomen gezichtsvermogen, verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, cornea opaciteit en cornea-oedeem.

Intra-abdominale infecties

Vanwege zijn werkingsspectrum is cefuroxim niet geschikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door gramnegatieve niet-fermenterende bacteriën (zie rubriek 5.1).

Interferentie met diagnostische tests

De ontwikkeling van een positieve Coombs test geassocieerd met het gebruik van cefuroxim kan interfereren met cross-matching van bloed (zie rubriek 4.8).

Lichte interferentie met koperreductiemethoden (Benedict's, Fehling's, Clinitest) kan worden waargenomen. Dit zou echter niet tot vals-positieve resultaten moeten leiden, zoals het geval kan zijn bij sommige andere cefalosporinen.

Aangezien een vals-negatief resultaat kan optreden bij de ferricyanidetest, wordt aanbevolen ofwel de glucoseoxidase- ofwel de hexokinase-methode te gebruiken om de bloed-/plasmaglucosewaarden te bepalen bij patiënten die cefuroxim natrium krijgen.

Belangrijke informatie over hulpstoffen

Cefuroxim Venus Pharma 750 mg: Dit medicijn bevat 39 mg natrium per flacon, wat overeenkomt met 1,95 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Cefuroxim Venus Pharma 1500 mg: Dit medicijn bevat 78 mg natrium per injectieflacon, wat overeenkomt met 3,90 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cefuroxim kan de darmflora beïnvloeden, wat kan leiden tot een lagere oestrogeenreabsorptie en een verminderde werkzaamheid van gecombineerde orale contraceptiva.

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van probenecide verlengt de excretie van het antibioticum en veroorzaakt een verhoogde piekserumspiegel.

Potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en lisdiuretica

Behandelingen met cefalosporinen in hoge doses moeten met voorzichtigheid worden uitgevoerd bij patiënten die sterk werkende diuretica (zoals furosemide) of mogelijk nefrotoxische preparaten (zoals aminoglycoside antibiotica) gebruiken, omdat aantasting van de nierfunctie door dergelijke combinaties niet kan worden uitgesloten.

Andere Interacties

Bepaling van bloed/plasma glucoseniveaus: zie rubriek 4.4.

Gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan aanleiding geven tot een verhoogde internationale genormaliseerde ratio (INR).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van cefuroxim bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Cefuroxim mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het voordeel opweegt tegen het risico.

Het is aangetoond dat cefuroxim de placenta passeert en therapeutische niveaus bereikt in vruchtwater en navelstrengbloed na intramusculaire of intraveneuze dosis aan de moeder.

Borstvoeding

Cefuroxim wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bijwerkingen bij therapeutische doses worden niet verwacht, hoewel een risico van diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen niet kan worden uitgesloten. Er moet een beslissing worden genomen over het staken van de borstvoeding of het staken/afzien van de behandeling met cefuroxim, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van cefuroxim natrium op de vruchtbaarheid bij de mens. Reproductiestudies bij dieren hebben geen effecten op de vruchtbaarheid aangetoond.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van cefuroxim op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van bekende bijwerkingen is het echter waarschijnlijk dat Cefuroxim Venus Farma geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn neutropenie, eosinofilie, voorbijgaande stijging van leverenzymen of bilirubine, vooral bij patiënten met reeds bestaande leveraandoeningen, maar er zijn geen aanwijzingen voor schade aan de lever en injectieplaatsreacties.

De hieronder aan de bijwerkingen toegekende frequentiecategorieën zijn schattingen, aangezien voor de meeste bijwerkingen geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om de incidentie te berekenen. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen geassocieerd met cefuroxim natrium variëren afhankelijk van de indicatie.

Gegevens uit klinische onderzoeken werden gebruikt om de frequentie van zeer vaak voorkomende tot zeldzame bijwerkingen te bepalen. De frequenties die zijn toegekend aan alle andere bijwerkingen (d.w.z. bijwerkingen die optreden bij $<1/10.000$) zijn voornamelijk bepaald aan de hand van gegevens na het in de handel brengen, en verwijzen eerder naar een meldingspercentage dan naar een werkelijke frequentie.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen, alle gradaties, worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA, de orgaanklasse, de frequentie en de ernstgraad. De volgende conventie is gebruikt voor de indeling van de frequentie: zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100$ tot $<$

1/10; soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$; 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			<i>Candida</i> overgroei, overgroei van <i>Clostridium difficile</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	neutropenie, eosinofilie, verlaagde hemoglobineconcentratie.	leukopenie, positieve Coombs test	trombocytopenie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			geneesmiddelenkoorts, interstitiële nefritis, anafylaxe, cutane vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen		gastro-intestinale stoornis	pseudomembraneuze colitis (see rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	voorbijgaande stijging van leverenzymen	voorbijgaande stijging van bilirubine	
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag, urticaria en pruritus	erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnsonsyndroom, angioneurotisch oedeem, <u>Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).</u>
Nier- en urinewegaandoeningen			verhoging van serumcreatinine, verhoging van bloedureumstikstof en verminderde creatinineklaring (zie rubriek 4.4).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats	reacties op de injectieplaats die pijn		

stoornissen

en tromboflebitis
kunnen omvatten

Hartaandoeningen

Kounis-syndroom

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cefalosporinen als klasse hebben de neiging geabsorbeerd te worden op het oppervlak van rode celdmembranen en te reageren met tegen het geneesmiddel gerichte antilichamen om een positieve Coombs-test te veroorzaken (die kan interfereren met de kruisproef van bloed) en zeer zelden hemolytische anemie.

Voorbijgaande stijgingen in serum leverenzymen of bilirubine zijn waargenomen, die gewoonlijk omkeerbaar zijn.

Pijn op de intramusculaire injectieplaats is waarschijnlijker bij hogere doses. Het is echter onwaarschijnlijk dat dit een reden is om de behandeling te staken.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel voor cefuroxim natrium bij kinderen is consistent 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 optreden als de dosis niet op de juiste wijze wordt verlaagd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De serumspiegels van cefuroxim kunnen worden verlaagd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële stoffen voor systemisch gebruik, cefalosporinen van de tweede generatie, ATC-code: J01DC02

Werkingsmechanisme

Cefuroxim remt de bacteriële celwandsynthese na binding aan penicillinebindende eiwitten (PBP's). Dit resulteert in de onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan), wat leidt tot lysis en dood van de bacteriële cel.

Mechanisme van resistentie

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

- hydrolyse door bèta-lactamasen, inclusief (maar niet beperkt tot) bèta-lactamasen met uitgebreid spectrum (ESBL's) en Amp-C-enzymen, die bij bepaalde aerobe Gram-negatieve bacteriesoorten geïnduceerd of stabiel onderdrukt kunnen worden;
- verminderde affiniteit van penicilline-bindende proteïnen voor cefuroxim;
- ondoordringbaarheid van het buitenmembraan, waardoor de toegang van cefuroxim tot penicillinebindende eiwitten in Gram-negatieve bacteriën wordt beperkt;
- bacteriële effluxpompen.

Organismen die resistentie hebben verworven tegen andere injecteerbare cefalosporinen zullen naar verwachting resistent zijn tegen cefuroxim. Afhankelijk van het resistentiemechanisme kunnen organismen met verworven resistentie tegen penicillinen een verminderde gevoeligheid voor of resistentie tegen cefuroxim vertonen.

Cefuroxim natrium breekpunten

De door het Europees Comité inzake antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST) vastgestelde breekpunten voor de minimale remmende concentratie (MIC) zijn als volgt:

Micro-organisme	Breekpunten (mg/L)	
	<u>Gevoelig</u>	<u>Resistent</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤0,001 ²	>8
<i>Stafylokokken spp.</i>	Noot ³	Noot ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C and G	Noot ⁴	Noot ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptokokken (overige)</i>	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Niet-soortgerelateerde breekpunten ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ De cefalosporine-breekpunten voor *Enterobacteriaceae* zullen alle klinisch belangrijke resistentiemechanismen opsporen (inclusief ESBL en plasmide gemedieerde AmpC). Sommige stammen die beta-lactamases produceren zijn gevoelig of intermediair voor cefalosporinen van de derde of vierde generatie met deze breekpunten en moeten als gevonden worden gerapporteerd, d.w.z. de aan- of

afwezigheid van een ESBL beïnvloedt op zichzelf niet de indeling van de gevoeligheid. In veel gebieden wordt ESBL-detectie en -karakterisering aanbevolen of verplicht gesteld met het oog op infectiebestrijding.

² Een MIC-breekpunt van $S \leq 0,001$ mg/l is een arbitrair, "van de schaal afwijkend" breekpunt dat wild-type organismen (organismen zonder fenotypisch aantoonbare resistentiemechanismen tegen het agens) categoriseert als "Vatbaar, verhoogde blootstelling" (I). Voor cefuroxim IV heeft het breekpunt betrekking op een dosering van $1500 \text{ mg} \times 3$ en op *E. coli*, *Klebsiella* spp. (met uitzondering van *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. en *P. mirabilis*.

³ Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid uit de gevoeligheid voor cefoxitine, behalve voor cefixime, ceftazidim, ceftazidim-avibactam, ceftibuten en ceftolozan-tazobactam, waarvoor geen breekpunten bestaan en die niet mogen worden gebruikt voor stafylokokkeninfecties.

⁴ De gevoeligheid van streptokokken van de groepen A, B, C en G voor cefalosporinen wordt afgeleid uit de benzylpenicilline-gevoeligheid.

⁵ De breekpunten gelden voor een dagelijkse intraveneuze dosis van $750 \text{ mg} \times 3$ en een hoge dosis van ten minste $1500 \text{ mg} \times 3$.

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in de tijd variëren en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie bekend is en het nut van het middel bij ten minste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

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

Algemeen vatbare soorten
<u>Gram-positieve aëroben:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negatieve aëroben:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Micro-organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen
<u>Gram-positieve aëroben:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans groep)
<u>Gram-negatieve aëroben:</u> <i>Citrobacter</i> spp. met uitzondering van <i>C. freundii</i>

<i>Enterobacter spp.</i> , met uitzondering van <i>E. aerogenes</i> en <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> , met uitzondering van <i>P. penneri</i> en <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Gram-positieve anaeroben:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gram-negatieve anaeroben:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Resistente micro-organismen
<u>Gram-positieve aëroben:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negatieve aëroben:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram-positieve anaeroben:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negatieve anaeroben:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Anderen:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

\$ Alle methicilline-resistente *S. aureus* zijn resistent tegen cefuroxim.

In vitro is aangetoond dat de activiteiten van cefuroxim natrium en aminoglycoside-antibiotica in combinatie ten minste additief zijn met af en toe aanwijzingen voor synergie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire (IM) injectie van cefuroxim aan normale vrijwilligers varieerden de gemiddelde pieks serumconcentraties van 27 tot 35 microgram/ml voor een dosis van 750 mg en van 33 tot 40 microgram/ml voor een dosis van 1000 mg, en werden bereikt binnen 30 tot 60 minuten na toediening. Na intraveneuze (IV) doses van 750 en 1500 mg waren de serumconcentraties na 15 minuten respectievelijk ongeveer 50 en 100 microgram/ml.

AUC en $C_{\max}$ blijken lineair toe te nemen met toename van de dosis over het eenmalige dosisbereik van 250 tot 1000 mg na IM- en IV-toediening. Er was geen bewijs van accumulatie van cefuroxim in het serum van normale vrijwilligers na herhaalde intraveneuze toediening van doses van 1500 mg om de 8 uur.

Distributie

De eiwitbinding wordt geschat op 33 tot 50%, afhankelijk van de gebruikte methode. Het gemiddelde distributievolume varieert van 9,3 tot 15,8 L/1,73 m² na IM- of IV-toediening over een doseringsbereik van 250 tot 1000 mg. Concentraties van cefuroxim boven de minimaal remmende niveaus voor veel voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in de tonsilla, sinusweefsels, bronchiale mucosa, bot, pleuravocht, gewrichtsvocht, synoviale vloeistof, interstitiële vloeistof, gal, sputum en waterig humor. Cefuroxim passeert de bloed-hersenbarrière wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn.

Biotransformatie

Cefuroxim wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De serumhalfwaardetijd na intramusculaire of intraveneuze injectie is ongeveer 70 minuten. Er is een bijna volledige recuperatie (85 tot 90%) van onveranderd cefuroxim in de urine binnen 24 uur na toediening. Het grootste deel van de cefuroxim wordt binnen de eerste 6 uur uitgescheiden. De gemiddelde renale klaring varieert van 114 tot 170 ml/min/1,73 m² na IM of IV toediening over het doseringsbereik van 250 tot 1000 mg.

Speciale patiëntenpopulaties

Geslacht

Er werden geen verschillen in de farmacokinetiek van cefuroxim waargenomen tussen mannen en vrouwen na een eenmalige IV bolusinjectie van 1000 mg cefuroxim als het natriumzout.

Ouderen

Na IM- of IV-toediening zijn de absorptie, distributie en excretie van cefuroxim bij oudere patiënten vergelijkbaar met die bij jongere patiënten met een gelijkwaardige nierfunctie. Omdat oudere patiënten

meer kans hebben op een verminderde nierfunctie, moet voorzichtigheid worden betracht bij de keuze van de dosis van cefuroxim en kan het nuttig zijn de nierfunctie te controleren (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Het is aangetoond dat de serumhalfwaardetijd van cefuroxim bij pasgeborenen aanzienlijk langer is naarmate de zwangerschapsduur toeneemt. Bij oudere zuigelingen (ouder dan 3 weken) en bij kinderen is de serumhalfwaardetijd van 60 tot 90 minuten echter vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Cefuroxim wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Zoals bij al deze antibiotica wordt aanbevolen om bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie (d.w.z. $Cl_{cr} < 20$ ml/minuut) de dosering van cefuroxim te verlagen om de tragere uitscheiding te compenseren (zie rubriek 4.2). Cefuroxim wordt effectief verwijderd door hemodialyse en peritoneale dialyse.

Leverinsufficiëntie

Aangezien cefuroxim voornamelijk door de nieren wordt geëlimineerd, wordt niet verwacht dat leverdisfunctie een effect zal hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

PK/PD-verhouding

Voor cefalosporinen is gebleken dat de belangrijkste farmacokinetisch-farmacodynamische index die correleert met de werkzaamheid in vivo het percentage van het doseringsinterval (%T) is waarin de ongebonden concentratie boven de minimaal remmende concentratie (MIC) van cefuroxim voor de afzonderlijke doelsoorten blijft (d.w.z. $\%T > MIC$).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen studies naar carcinogeniteit uitgevoerd; er zijn echter geen aanwijzingen die duiden op carcinogeen potentieel.

Gamma glutamyl transpeptidase activiteit in rattenurine wordt geremd door verschillende cefalosporinen; de mate van remming is echter minder bij cefuroxim. Dit kan van betekenis zijn voor de interferentie in klinische laboratoriumtesten bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cefuroxim is compatibel met de meest gebruikte intraveneuze vloeistoffen en elektrolytoplossingen.

De pH van 2,74% w/v natriumbicarbonaatinjectie beïnvloedt de kleur van oplossingen aanzienlijk en daarom wordt deze oplossing niet aanbevolen voor de verdunning van cefuroxim. Indien nodig kan echter bij patiënten die natriumbicarbonaatinjectie via een infuus krijgen de cefuroxim in de tube van de toedieningsset worden ingebracht.

Cefuroxim mag in de spuit niet worden gemengd met aminoglycoside antibiotica.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na bereiding bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C) gedurende niet langer dan 24 uur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cefuroxim Venus Pharma 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

10 ml Type I heldere glazen injectieflacon, afgesloten met een 20 mm broombutylrubberstop en verzegeld met een 20 mm aluminium flip-off seal. Bevat cefuroxim natrium overeenkomend met Cefuroxim 750 mg.

Cefuroxim Venus Pharma 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

20 ml Type I heldere glazen injectieflacon, afgesloten met een 20 mm broombutylrubber stop en verzegeld met een 20 mm aluminium flip-off seal, met cefuroxim natrium gelijkwaardig aan Cefuroxim 1500 mg.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon, 5 injectieflacons en 10 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor bereiding

Tabel 4. Extra volumes en concentraties die nuttig kunnen zijn wanneer gefractioneerde doses vereist zijn.

	Extra volumes en concentraties, die nuttig kunnen zijn wanneer gefractioneerde doses vereist zijn			
<u>Flacongrootte</u>	<u>Wijze van toediening</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Hoeveelheid toe te voegen water (ml)</u>	<u>Geschatte cefuroxim-concentratie (mg/ml)**</u>
	750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
750 mg	intramusculair	suspensie	3 ml	216
	intraveneuze bolus	oplossing	ten minste 6 ml	116
	intraveneuze infusie	solution	ten minste 6 ml	116
	1500 mg powder for solution for injection or infusion			
1500 mg	intramusculair	suspensie	6 ml	216
	intraveneuze bolus	oplossing	ten minste 15 ml	94
	intraveneuze infusie	oplossing	15 ml*	94

* Gereconstitueerde oplossing die moet worden toegevoegd aan 50 of 100 ml compatibele infusievloeistof (zie informatie over compatibiliteit, hieronder)

** Het resulterende volume van de oplossing van cefuroxim in het reconstitutiemedium wordt vergroot als gevolg van de verdringingsfactor van de geneesmiddelsubstantie, hetgeen resulteert in de vermelde concentraties in mg/ml.

Verenigbaarheid

Cefuroxim natrium is compatibel met de volgende infusievloeistoffen. Het behoudt zijn werkzaamheid tot 24 uur bij kamertemperatuur in:

0,9% w/v natriumchloride injectie

5% Dextrose injectie

0,18% w/v natriumchloride plus 4% dextrose injectie

5% Dextrose en 0,9% w/v natriumchloride injectie

5% Dextrose en 0,45% natriumchloride injectie

5% Dextrose en 0,225% natriumchloride injectie

10% Dextrose injectie

10% Invertsuiker in water voor injectie

Ringer's Injectie

Ringer Lactaat injectie

M/6 natriumlactaat injectie

Samengestelde natriumlactaat injectie (Hartmann's oplossing).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Venus Pharma GmbH
Am Bahnhof 1-3
59368, Werne
Duitsland

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

Cefuroxim Venus Pharma 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 128207

Cefuroxim Venus Pharma 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 128208

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 12 mei 2023