

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefuroxim Kalceks 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Cefuroxim Kalceks 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefuroxim Kalceks 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon bevat 750 mg cefuroxim (als cefuroximnatrium).

Natriumgehalte per flacon: 40,6 mg (overeenkomend met 1,8 mmol)

Cefuroxim Kalceks 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon bevat 1.500 mg cefuroxim (als cefuroximnatrium).

Natriumgehalte per flacon: 81,3 mg (overeenkomend met 3,5 mmol)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefuroxim Kalceks is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen, inclusief neonaten (vanaf de geboorte) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking;
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis;
- Gecompliceerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis;
- Wekedelen-infecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties;
- Intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4);
- Profylaxe tegen infectie bij gastro-intestinale (inclusief oesofageale), orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische operatieve ingrepen (inclusief sectio caesarea).

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

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 1. Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Indicatie	Dosering
-----------	----------

Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking en acute exacerbaties van chronische bronchitis	750 mg elke 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Wekedelen-infecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties.	
Intra-abdominale infecties	
Gecompliceerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis	1.500 mg elke 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Ernstige infecties	750 mg elke 6 uur (intraveneus) 1.500 mg elke 8 uur (intraveneus)
Profylaxe voor gastro-intestinale, gynaecologische (inclusief sectio caesarea) en orthopedische operaties	1.500 mg bij de inductie van de anesthesie. Dit kan worden aangevuld met twee 750 mg doses (intramusculair) na 8 uur en 16 uur
Profylaxe voor cardiovasculaire en oesofageale operaties	1.500 mg bij de inductie van de anesthesie, gevolgd door 750 mg (intramusculair) elke 8 uur gedurende de volgende 24 uur

Tabel 2. Kinderen < 40 kg

	Zuigelingen en peuters > 3 weken en kinderen < 40 kg	Zuigelingen (geboorte tot 3 weken)
Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking	30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus), toegediend verdeeld over 3 of 4 doses; een dosis van 60 mg/kg/dag is geschikt voor de meeste infecties	30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus), toegediend verdeeld over 2 of 3 doses (zie rubriek 5.2)
Gecompliceerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis		
Wekedelen-infecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties		
Intra-abdominale infecties		

Patiënten met nierinsufficiëntie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Daarom wordt, net als bij andere dergelijke antibiotica, bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie aanbevolen om de dosering cefuroxim te verlagen ter compensatie voor de tragere uitscheiding.

Tabel 3. Aanbevolen doses voor Cefuroxim Kalceks bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	T _{1/2} (uur)	Dosis (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7-2,6	Verlaging van de standaarddosis (750 mg tot 1.500 mg driemaal daags) is niet nodig
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 met hemodialyse	3,75	Na afloop van elke dialyse moet een volgende dosis van 750 mg intraveneus of intramusculair worden toegediend; naast parenteraal gebruik kan cefuroximmatrium worden opgenomen in de peritoneale dialysevloeistof (meestal 250 mg voor elke 2 liter dialysevloeistof)
Patiënten met nierfalen die op de intensivereafdeling worden behandeld met continue arterioveneuze hemodialyse (CAVH) of hoge-flux hemofiltratie (HF)	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg tweemaal daags; voor lage-fluxhemofiltratie, volg de aanbevolen dosering bij verminderde nierfunctie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met leverdysfunctie zal dit naar verwachting geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Wijze van toediening

Cefuroxim moet worden toegediend via een intraveneuze injectie over 3 tot 5 minuten, rechtstreeks in een ader of via een duppel-infuus of infusie over 30 tot 60 minuten, of via een 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.

Voorzichtigheid is geboden wanneer 1.500 mg als eenheidsdosis wordt toegediend via intramusculaire injectie: 2 doses van 750 mg moeten worden geïnjecteerd, elk in een aparte plaats.

Voor doses van meer dan 1.500 mg moet intraveneuze toediening worden toegepast.

Als het oplosmiddel dat voor de reconstitutie van cefuroxim voor intramusculaire injectie lidocaïne is, mag het gereconstitueerde geneesmiddel nooit intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.3). De informatie in de Samenvatting van de Productkenmerken van lidocaïne dient in overweging te worden genomen.

Na toevoeging van de beschreven hoeveelheid oplosmiddel voor intramusculaire injectie ontstaat een suspensie. De kleur van de suspensie is bijna wit tot geelwit.

Na toevoeging van de beschreven hoeveelheid oplosmiddel voor intraveneuze injectie of infusie ontstaat een heldere gelige oplossing. De kleurintensiteit van de oplossing na reconstitutie/verdunding kan variëren, afhankelijk van hoe lang het bewaard is en van de concentratie, maar dit heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie/verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cefuroxim.

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor cefalosporine-antibiotica.

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

Wanneer lidocaïne-oplossing wordt gebruikt als oplosmiddel, moeten contra-indicaties van lidocaïne worden uitgesloten vóór intramusculaire injectie van cefuroxim (zie rubriek 4.4). Zie de informatie in de Samenvatting van productkenmerken van lidocaïne, en in het bijzonder de informatie over contra-indicaties. Lidocaïne mag nooit intraveneus worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

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.

Voor aanvang van de behandeling dient te worden nagegaan of de patiënt in het verleden een ernstige overgevoeligheidsreactie heeft gehad op cefuroxim, een andere cefalosporine of een ander type bètalactamantibioticum. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van cefuroxim bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor andere bètalactamantibiotica.

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.

Gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica of aminoglycosiden

Hooggedoseerde cefalosporine-antibiotica moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica ontvangen, zoals furosemide of aminoglycosiden. Bij gebruik van deze combinaties is nierinsufficiëntie gemeld. De nierfunctie moet worden bewaakt bij ouderen en bij patiënten met bekende, pre-existente verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen

Gebruik van cefuroxim kan leiden tot overmatige groei van *Candida*. Langdurig gebruik kan tevens leiden tot de overgroei van andere niet-gevoelige micro-organismen (bijv. enterokokken en *Clostridioides difficile*), waarvoor onderbreking van de behandeling wellicht noodzakelijk is (zie rubriek 4.8).

Pseudomembraneuze colitis in samenhang met antibacteriële middelen is gemeld bij het gebruik van cefuroxim, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Deze diagnose moet worden overwogen bij patiënten met diarree tijdens of na toediening van cefuroxim (zie rubriek 4.8). Het staken 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.

Intracameraal gebruik en oogaandoeningen

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

Intra-abdominale infecties

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

Verstoring van diagnostische tests

De ontwikkeling van een positieve Coombs-test geassocieerd met het gebruik van cefuroxim, kan leiden tot een verstoring van kruisproeven van bloed (zie rubriek 4.8).

Bij koperreductiemethoden (Benedict, Fehling, Clinitest) kan een lichte verstoring worden waargenomen. Dit zal echter niet leiden tot vals-positieve resultaten, zoals bij enkele andere cefalosporinen kan voorkomen.

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

Gebruik van lidocaïne

Bij gebruik van een lidocaïneoplossing als oplosmiddel mag het gereconstitueerde geneesmiddel uitsluitend als intramusculaire injectie worden toegediend. Voorafgaand aan gebruik dienen de contra-indicaties van lidocaïne, waarschuwingen en andere relevante informatie uit de Samenvatting van de Productkenmerken van lidocaïne in overweging te worden genomen (zie rubriek 4.3). Lidocaïne mag nooit intraveneus worden toegediend.

Natrium

Cefuroxim Kalceks 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat 40,6 mg natrium per flacon, overeenkomend met 2 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Cefuroxim Kalceks 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat 81,3 mg natrium per flacon, overeenkomend met 4,1 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g 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 anticonceptiva.

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 aminoglycosiden) 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 leiden tot verhoogde international normalised ratio (INR).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Cefuroxim wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen bijwerkingen bij therapeutische doses verwacht, hoewel een risico van diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen niet kan worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met cefuroxim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van cefuroximnatrium 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 van cefuroxim op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gebaseerd op de bekende bijwerkingen heeft cefuroxim echter naar alle waarschijnlijkheid geen effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

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 reacties op de injectieplaats.

De aan onderstaande bijwerkingen toegekende frequentiecategorieën zijn schattingen, want voor de meeste bijwerkingen zijn geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om de incidentie te berekenen. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen waarmee cefuroximnatrium gepaard gaat, variëren, afhankelijk van de indicatie.

Er zijn gegevens uit klinische onderzoeken gebruikt om de frequentie te bepalen van zeer vaak voorkomende tot zelden voorkomende bijwerkingen. De frequenties die aan alle andere bijwerkingen werden toegekend (d.w.z. die met een frequentie van <1/10.000 voorkwamen), werden voornamelijk bepaald met behulp van post-marketinggegevens en berusten op een meldingspercentage en niet zozeer op de ware frequentie.

Hieronder staan behandelingsgerelateerde bijwerkingen van alle gradaties vermeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse van de MedDRA, de frequentie en de 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).

Tabel 4. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			<i>Candida</i> overgroei <i>Clostridioides difficile</i> overgroei
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie Eosinofilie Verlaagde hemoglobine-concentratie	Leukopenie Positieve Coombs-test	Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Geneesmiddelenkoorts Interstitiële nefritis Anafylaxie Cutane vasculitis
Hartaandoeningen			Kounis-syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen		Gastro-intestinale stoornis	Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen	Voorbijgaande stijging van leverenzymen	Voorbijgaande stijging van bilirubine	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Urticaria Pruritus	Erythema multiforme Toxische epidermale necrolyse Stevens-johnsonsyndroom Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Angioneurotisch oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen			Verhoging van serumcreatinine Verhoging van bloedureumstikstof Verlaagde creatinineklaring (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats die pijn en tromboflebitis kunnen omvatten		
<p><u>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</u></p> <p>Cefalosporinen als klasse hebben de neiging geabsorbeerd te worden op het oppervlak van rode celmembranen 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.</p> <p>Er zijn voorbijgaande stijgingen in serum leverenzymen of bilirubine waargenomen, die gewoonlijk omkeerbaar zijn.</p> <p>De kans op pijn op de intramusculaire injectieplaats is groter bij hogere doses. Het is echter onwaarschijnlijk dat dit een reden is om de behandeling te staken.</p>			

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel voor cefuroximnatrium 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. Er kunnen symptomen van een overdosering optreden als de dosis niet op correcte wijze wordt verlaagd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Serumgehalten van cefuroxim kunnen door hemodialyse of peritoneale dialyse worden verlaagd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Cefuroxim remt de synthese van bacteriële celwanden na hechting aan penicillinebindende eiwitten (PBP's). Hierdoor wordt de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan) onderbroken, wat leidt tot lyse en sterfte van de bacteriecel.

Resistentiemechanisme

Resistentie van bacteriën tegen cefuroxim kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bètalactamasen, inclusief (maar niet beperkt tot) 'extended-spectrum' bètalactamasen (ESBL's) en AmpC-enzymen, die bij bepaalde aerobe gramnegatieve bacteriesoorten geïnduceerd of stabiel gederepresseerd kunnen worden;
- verminderde affiniteit tussen penicillinebindende eiwitten voor cefuroxim;
- impermeabiliteit van de buitenste membraan, hetgeen de toegang beperkt van cefuroxim tot penicillinebindende eiwitten in gramnegatieve 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 resistentie tegen cefuroxim laten zien.

Gevoeligheidstestcriteria

Minimale remmende concentratie (Minimum inhibitory concentration, MIC)-breekpunten vastgesteld door de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), zijn vermeld op de website van de EMA (Europees Geneesmiddelenbureau): [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).

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie tegen bepaalde bacteriesoorten kan geografisch gezien en door de tijd variëren; plaatselijke resistentiegegevens zijn dan ook gewenst, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen, als de lokale prevalentie van resistentie bekend is en de bruikbaarheid van het middel voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

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

Doorgaans gevoelige soorten

Grampositieve aerobe bacteriën

Staphylococcus aureus (gevoelig voor methicilline)[‡]

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Gramnegatieve aerobe bacteriën

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen

Grampositieve aerobe bacteriën

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus mitis (viridans-groep)

Gramnegatieve aerobe bacteriën

Citrobacter spp. behalve *C. freundii*
Enterobacter spp. behalve *E. aerogenes* en *E. cloacae*
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus spp. behalve *P. penneri* en *P. vulgaris*
Providencia spp.
Salmonella spp.

Grampositieve anaerobe bacteriën

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.

Gramnegatieve anaerobe bacteriën

Fusobacterium spp.
Bacteroides spp.

Inherent resistente organismen

Grampositieve aerobe bacteriën

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Gramnegatieve aerobe bacteriën

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Campylobacter spp.
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Proteus penneri
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Grampositieve anaerobe bacteriën

Clostridioides difficile

Gramnegatieve anaerobe bacteriën

Bacteroides fragilis

Overige

Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.

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

Er is *in vitro* aangetoond dat de activiteiten van de combinatie van cefuroximnatrium en aminoglycosiden elkaar op zijn minst aanvullen met soms aanwijzingen van synergie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire (i.m.) injectie van cefuroxim aan gezonde vrijwilligers, varieerden de gemiddelde piekserumconcentraties van 27 tot 35 microgram/ml bij een dosis van 750 mg en van 33 tot 40 microgram/ml bij een dosis van 1.000 mg, en deze werden bereikt binnen 30 tot 60 minuten na toediening. Na intraveneuze (i.v.) doses van 750 en 1.500 mg, bedroegen de serumconcentraties na 15 minuten respectievelijk circa 50 en 100 microgram/ml.

AUC en C_{max} blijken lineair toe te nemen met een verhoging van de dosis binnen het enkelvoudige dosisbereik van 250 tot 1.000 mg na i.m. en i.v. toediening. Er waren geen aanwijzingen van ophoping van cefuroxim in het serum van gezonde vrijwilligers na herhaalde intraveneuze toediening van doses van 1.500 mg elke 8 uur.

Distributie

Er is eiwitbinding vastgesteld van 33 tot 50 %, afhankelijk van de gebruikte methodologie. Het gemiddelde distributievolume varieert van 9,3 tot 15,8 l/1,73 m² na i.m. of i.v. toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1.000 mg. Cefuroximconcentraties boven de minimaal remmende concentratie voor de algemeen voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in de amandelen, sinusweefsels, bronchusslijmvliezen, 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

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 cefuroxim wordt binnen de eerste 6 uur uitgescheiden. De gemiddelde renale klaring varieert van 114 tot 170 ml/1,73 m² na i.m. of i.v. toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1.000 mg.

Speciale patiëntengroepen

Geslacht

Er werden geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cefuroxim tussen mannen en vrouwen na een enkelvoudige i.v. bolusinjectie van 1.000 mg cefuroxim als natriumzout.

Ouderen

Na i.m. of i.v. toediening zijn de absorptie, distributie en excretie van cefuroxim bij oudere patiënten vergelijkbaar met die bij jongere patiënten met een gelijkwaardige nierfunctie. Aangezien bij oudere patiënten de kans op een verminderde nierfunctie groter is, moet er zorgvuldigheid worden betracht bij de keuze van de dosis cefuroxim en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te bewaken (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er is aangetoond dat de serumhalfwaardetijd van cefuroxim aanzienlijk verlengd is bij neonaten, overeenkomstig de gestatieleeftijd. Bij oudere zuigelingen (> 3 weken) en bij kinderen is de serumhalfwaardetijd van 60 tot 90 minuten echter vergelijkbaar met die zoals waargenomen bij volwassenen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Daarom wordt, net als bij andere dergelijke antibiotica, bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie (d.w.z. $Cl_{cr} < 20$ ml/minuut) aanbevolen om de dosering cefuroxim te verlagen ter compensatie voor de tragere uitscheiding (zie rubriek 4.2). Cefuroxim wordt effectief verwijderd door hemodialyse en peritoneale dialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Daarom zal leverdysfunctie naar verwachting

geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er is aangetoond dat de belangrijkste farmacokinetisch-farmacodynamische index die correleert met de werkzaamheid *in vivo* van cefalosporinen, het percentage is van het doseringsinterval (%T) waarbij de niet-gebonden concentratie boven de minimale remmende concentratie (MIC) van cefuroxim voor individuele 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 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

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Intraveneuze of intramusculaire injectie

Houdbaarheid na reconstitutie in flacon:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 6 uur bij 25 °C en 72 uur bij 2 °C tot 8 °C, indien gereconstitueerd met water voor injectie (zie rubriek 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

Intraveneuze infusie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk na reconstitutie verdund te worden.

Houdbaarheid na reconstitutie en verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de verdunde gereconstitueerde oplossing is aangetoond voor 6 uur bij 25 °C en 72 uur bij 2 °C tot 8 °C, bij gebruik van een van de compatibele oplosmiddelen voor verdere verdunning (zie rubriek 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Cefuroxim Kalceks 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

10 ml kleurloze glazen flacon met bromobutylrubberen stop verzegeld met aluminium verzegeling en blauwe kunststof flip-off dop.

Cefuroxim Kalceks 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

20 ml kleurloze glazen flacon met bromobutylrubberen stop verzegeld met aluminium verzegeling en oranje kunststof flip-off dop.

De flacons zijn verpakt in kartonnen doosjes.

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 10 of 100 flacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie

Tabel 5. Aanvulvolumes en concentraties van de oplossingen, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn

Aanvulvolumes en concentraties van de oplossingen, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn				
Formaat flacon	Wijze van toediening	Fysische vorm	Hoeveelheid toe te voegen water voor injecties (ml)	Cefuroximconcentratie (mg/ml) bij benadering**
750 mg	intramusculair	suspensie	3 ml	234
	intraveneuze bolus	oplossing	ten minste 6 ml	122
	intraveneuze infusie	oplossing	ten minste 6 ml*	122
1.500 mg	intraveneuze bolus	oplossing	ten minste 15 ml	99
	intraveneuze infusie	oplossing	15 ml*	99
	indien nodig is intramusculair ook mogelijk ***	suspensie	6 ml	238

* Gereconstitueerde oplossing toe te voegen aan 50 of 100 ml verenigbare infusievloeistof (zie informatie betreffende verenigbaarheid hieronder).

** Het resulterende volume van de cefuroximoplossing in het reconstitutiemedium is toegenomen vanwege de verplaatsingsfactor van de geneesmiddelstof, resulterend in de vermelde concentraties in mg/ml.

**** De bereidingswijze van beide doses van 750 mg die in een zelfde tijdsperiode moeten worden toegediend, dient in overeenstemming te zijn met de standaard kwaliteitseisen (zie rubriek 4.2).*

Verenigbaarheid

1.500 mg cefuroximnatrium gereconstitueerd met 15 ml water voor injectie kan worden toegevoegd aan metronidazol-injectie (500 mg/100 ml).

1.500 mg cefuroximnatrium is verenigbaar met azlocilline 1 g (in 15 ml) of 5 g (in 50 ml).

Cefuroximnatrium (5 mg/ml) in 5 % of 10 % xylitol-injectie kan worden gebruikt.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met waterige oplossingen die tot 1 % lidocaïnehydrochloride bevatten (alleen voor intramusculaire injectie). Lidocaïne mag nooit intraveneus worden toegediend.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen:

- natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 %)
- glucoseoplossing 50 mg/ml (5 %)
- glucoseoplossing 40 mg/ml (4 %) en natriumchlorideoplossing 1,8 mg/ml (0,18 %)
- glucoseoplossing 50 mg/ml (5 %) en natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 %)
- glucoseoplossing 50 mg/ml (5 %) en natriumchlorideoplossing 4,5 mg/ml (0,45 %)
- glucoseoplossing 50 mg/ml (5 %) en natriumchlorideoplossing 2,25 mg/ml (0,225 %)
- glucoseoplossing 100 mg/ml (10 %)
- Ringerlactaat-oplossing (Hartmann-oplossing)

De stabiliteit van cefuroximnatrium in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 %) en in glucoseoplossing 50 mg/ml (5 %) wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van hydrocortisonnatriumfosfaat.

Cefuroximnatrium is ook verenigbaar gebleken na menging in i.v. infusie met:

- heparine (10 en 50 eenheden/ml) in natriumchlorideoplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9 %)
- kaliumchloride (10 en 40 mEq/ml) in natriumchlorideoplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9 %)

Na toevoeging van de beschreven hoeveelheid oplosmiddel voor intramusculaire injectie ontstaat een suspensie. De kleur van de suspensie is bijna wit tot geelwit.

Na toevoeging van de beschreven hoeveelheid oplosmiddel voor intraveneuze injectie of infusie ontstaat een heldere gelige oplossing. De kleurintensiteit van de oplossing na reconstitutie/verduunning kan variëren, afhankelijk van hoe lang het bewaard is en van de concentratie, maar dit heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel. De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere, gelige oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Verwijdering

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

KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cefuroxim Kalceks 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 130314

Cefuroxim Kalceks 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 130315

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST