

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinnat 125 mg filmomhulde tabletten  
Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten  
Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten  
Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zinnat 125 mg filmomhulde tabletten  
Elke tablet bevat 125 mg cefuroxim (als cefuroximaxetil).

Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten  
Elke tablet bevat 250 mg cefuroxim (als cefuroximaxetil).

Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten  
Elke tablet bevat 500 mg cefuroxim (als cefuroximaxetil).

Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie  
125 mg cefuroxim per 5 ml (als 150 mg cefuroximaxetil).

### Hulpstoffen met bekend effect:

Zinnat 125 mg filmomhulde tabletten  
Elke tablet bevat 0,00152 mg natriumbenzoaat (E211)

Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten  
Elke tablet bevat 0,00203 mg natriumbenzoaat (E211)

Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten  
Elke tablet bevat 0,00506 mg natriumbenzoaat (E211)

Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie  
Bevat 0,021 g aspartaam (E951) per dosis van 5 ml  
Bevat 3,1 g sucrose per dosis van 5 ml  
Bevat 6 mg propyleenglycol (E1520) per dosis van 5 ml  
Bevat 4,5 mg benzylalcohol (E1519) per dosis van 5 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

125 mg, 250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten  
Filmomhulde tablet

125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie  
Granulaat voor orale suspensie

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Zinnat 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 obstructieve longziekte
- 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). Voor de behandeling van een individuele infectie moet de dosering cefuroxim worden geselecteerd op basis van:

- de verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor cefuroximaxetil
- de ernst en de plaats van de infectie
- de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt, zoals hieronder weergegeven.

De duur van de behandeling hangt af van de type infectie en de respons van de patiënt en mag in het algemeen niet langer zijn dan aanbevolen.

Tabel 1. Volwassenen en kinderen ( $\geq 40$  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 obstructieve longziekte	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) (zie ook tabel 3 en 4)

Indicatie	Dosering
Acute tonsillitis en faryngitis	10 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Acute otitis media	15 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 250 mg tweemaal per dag
Acute bacteriële sinusitis	10 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Cystitis	15 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Pyelonefritis	15 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags gedurende 10 tot 14 dagen
Ongecompliceerde infecties van huid en weke delen	15 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 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 Zinnat bij kinderen jonger dan drie maanden.

Bij zuigelingen (vanaf 3 maanden) en kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg kan het wenselijk zijn om de dosering aan te passen op basis van gewicht.

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).

De volgende twee tabellen, ingedeeld naar lichaamsgewicht, dienen als richtlijn voor vereenvoudigde toediening, bijvoorbeeld met maatlepel (5 ml) indien aanwezig in de verpakking van de multidosering-suspensie van 125 mg/5 ml.

Tabel 3. 10 mg/kg dosering voor kinderen vanaf 3 maanden met een gewicht van < 40 kg

Gewicht (kg)	Dosis (mg) tweemaal daags	Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)
		125 mg/5 ml
4 tot 6	40 tot 60	2,5
6 tot 12,5	60 tot 125	2,5 tot 5
12,5 tot 25	125 tot 250	5 tot 10
> 25	250	10

Tabel 4. 15 mg/kg dosering voor kinderen vanaf 3 maanden met een gewicht van < 40 kg

Gewicht (kg)	Dosis (mg) tweemaal daags	Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)
		125 mg/5 ml
4 tot 6	60 tot 90	2,5 tot 5
6 tot 12	90 tot 180	5 tot 7,5
12 tot 16	180 tot 240	7,5 tot 10
> 16	250	10

Om de therapietrouw te verhogen en de nauwkeurigheid van doseren bij zeer jonge kinderen te verbeteren, kan het zijn dat met de multidosisfles een doseerspuitje wordt meegeleverd. Indien nodig kan het doseerspuitje ook worden gebruikt bij oudere kinderen (zie de doseringstabellen hieronder).

Voor een dosering van 10 mg/kg bij een kind met een gewicht "G" (in kg) waarbij gebruik gemaakt wordt van de 125 mg/5 ml suspensie, wordt het benodigde aantal ml suspensie:  $(10 \times G \times 5)/125$ .

Enige voorbeelden van doseringen die zijn berekend voor het pediatrische doseerspuitje, uitgedrukt in ml of mg en gebaseerd op het lichaamsgewicht van het kind in kg, zijn in de tabel hieronder weergegeven.

Tabel 5. 10 mg/kg/dosis (pediatrische doseerspuitje)

Gewicht van het kind (kg)	Dosering tweemaal daags (mg)	Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)
		<b>125 mg/5 ml dosering tweemaal daags</b>
4	40	1,6
6	60	2,4
8	80	3,2
10	100	4,0
12	120	4,8
14	140	5,6

Voor een dosering van 15 mg/kg bij een kind met een gewicht "G" (in kg) waarbij gebruik gemaakt wordt van de 125 mg/5 ml suspensie, wordt het benodigde aantal ml suspensie:  $(15 \times G \times 5)/125$ .

Enige voorbeelden van doseringen die zijn berekend voor het pediatrische doseerspuitje, uitgedrukt in ml of mg en gebaseerd op het lichaamsgewicht van het kind in kg, zijn in de tabel hieronder weergegeven.

Tabel 6. 15 mg/kg/dosis (pediatrische doseerspuitje)

<b>Gewicht van het kind (kg)</b>	<b>Dosering tweemaal daags (mg)</b>	<b>Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)</b>
		<b>125 mg/5 ml dosering tweemaal daags (ml)</b>
4	60	2,4
6	90	3,6
8	120	4,8
10	150	6,0
12	180	7,2
14	210	8,4

#### *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 7. Aanbevolen doses voor Zinnat bij verminderde nierfunctie

<b>Creatinineklaring</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (uur)</b>	<b>Aanbevolen dosering</b>
≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,4 - 2,4	geen dosisaanpassing nodig (standaarddosis van 125 mg tot 500 mg, tweemaal daags toegediend)
10-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,6	standaard individuele dosis, elke 24 uur toegediend
<10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	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

*125 mg, 250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten*

Oraal gebruik.

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

Zinnat filmomhulde tabletten mogen niet worden verkruid en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van patiënten die geen tabletten kunnen slikken. Bij kinderen kan Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie worden gebruikt.

#### *125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie*

Oraal gebruik.

Voor een optimale absorptie moet cefuroxim suspensie met voedsel worden ingenomen.

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

Afhankelijk van de dosering zijn er andere presentaties beschikbaar.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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**

#### Overgevoelighedsreacties

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 overgevoelighedsreacties gemeld. Er zijn meldingen geweest van overgevoelighedsreacties die zich ontwikkelen tot het Kounis-syndroom (acute allergische kransslagaderspasme die kan resulteren in een myocardinfarct, zie rubriek 4.8). In geval van ernstige overgevoelighedsreacties, 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 voorgeschiedenis heeft van ernstige overgevoelighedsreacties 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 hexokinasemethode wordt toegepast voor de bepaling van de bloed-/plasmaglucosespiegels bij patiënten die cefuroximaxetil ontvangen.

### Belangrijke informatie betreffende hulpstoffen

#### *125 mg, 250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten*

Dit middel bevat 0,00152 mg natriumbenzoaat in elke 125 mg tablet

Dit middel bevat 0,00203 mg natriumbenzoaat in elke 250 mg tablet

Dit middel bevat 0,00506 mg natriumbenzoaat in elke 500 mg tablet

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

#### *125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie*

Bij de behandeling van diabetische patiënten moet er rekening worden gehouden met het sucrosegehalte van cefuroximaxetil granulaat voor suspensie en moet er passend advies worden gegeven.

De 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie:

Bevat 0,021 g aspartaam (E951) per dosis van 5 ml. Aspartaam is een bron van fenylalanine en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie.

Bevat 3,1 g sucrose per dosis van 5 ml. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bevat 6 mg propyleenglycol (E1520) per dosis van 5 ml.

Bevat 4,5 mg benzylalcohol (E1519) per dosis van 5 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie of bij patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose). Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie. Daarnaast moet het gebruik van cefuroximacetilsuspensie bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar) gedurende langer dan een week worden vermeden, tenzij dit klinisch noodzakelijk is, vanwege het risico op accumulatie.

#### **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 cefuroximacetil dan in nuchtere toestand het geval is, en doen het effect van verhoogde absorptie na voedselinname vaak teniet.

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. Zinnat 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 cefuroximacetil 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  $<1/10.000$  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).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	overgroei van <i>Candida</i>		overgroei van <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	eosinofilie	positieve Coombs-test, trombocytopenie, leukopenie (soms zeer aanwezig)	hemolytische anemie
Hartaandoeningen			Kounis-syndroom
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>			geneesmiddelkoorts, serumziekte, anafylaxie, Jarisch-Herxheimer-reactie
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	hoofdpijn, duizeligheid		
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	diarree, misselijkheid, buikpijn	braken	pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	tijdelijke verhoging van leverenzymwaarden		geelzucht (overwegend cholestatisch), hepatitis
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		huiduitslag	urticaria, pruritus, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (exanthemateuze necrolyse) (zie <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> ), angioneurotisch oedeem, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<p><i>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</i>            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.</p> <p>Er zijn tijdelijke verhogingen in de serumleverenzymen waargenomen die meestal reversibel zijn.</p>			

#### *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](http://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) versie 13, geldend vanaf 1 januari 2023, zijn:

Micro-organisme	Breekpunten (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> <sup>1,2</sup>	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	NB <sup>3</sup>	NB <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G	NB <sup>4</sup>	NB <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4

<sup>1</sup> De cefalosporinebreekpunten voor *Enterobacterales* zullen alle klinisch relevante resistentiemechanismen aantonen (inclusief ESBL en door plasmide gemedieerd AmpC). Sommige isolaten die bètalactamasen produceren, zijn gevoelig of middelmatig gevoelig voor derde- of vierdegeneratiecefalosporinen met deze breekpunten en moeten worden gemeld zoals ze worden getest, d.w.z. de aan- of afwezigheid van een ESBL is op zich niet van invloed op de indeling van gevoeligheid. Detectie en karakterisering van ESBL wordt aanbevolen voor volksgezondheids- en infectiebestrijdingsdoeleinden.

<sup>2</sup> Uitsluitend ongecompliceerde urineweginfecties (cystitis), *E. coli*, *Klebsiella* spp. (behalve *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. en *P. mirabilis*.

<sup>3</sup> Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid van de gevoeligheid voor cefoxitine; dat geldt niet voor cefixim, ceftazidim, ceftazidim-avibactam, ceftibuten en ceftolozaan-tazobactam, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt bij stafylokokkeninfecties. Bij oraal toegediende middelen, moet er voor voldoende blootstelling op de plaats van de infectie worden gezorgd. Indien cefotaxim en ceftriaxon worden gerapporteerd voor meticillinegevoelige stafylokokken, moeten deze als “Gevoelig, verhoogde blootstelling” (I) worden gerapporteerd. Sommige meticillineresistente *S. aureus* zijn gevoelig voor ceftaroline en ceftobiprol.

<sup>4</sup> De gevoeligheid van streptokokkengroepen A, B, C en G voor cefalosporinen wordt afgeleid van de benzylpenicillinegevoeligheid.

S=gevoelig, standaarddosering; I= gevoelig, verhoogde blootstelling; 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*.

<b>Meestal gevoelige soorten</b>
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelig)* <i>Coagulase-negatieve staphylococcus</i> (meticillinegevoelig) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirocheten:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella 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.
<b>Inherent resistente micro-organismen</b>
<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. <i>Legionella</i> 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 microgram/ml voor een dosis van 125 mg, 4,1 microgram/ml voor een dosis van 250 mg, 7,0 microgram/ml voor een dosis van 500 mg en 13,6 microgram/ml voor een dosis van 1.000 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 1.000 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, bronchusslijmvliesen, 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 m<sup>2</sup>.

## 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.  $Cl_{cr} < 30$  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 rattenuurine 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

#### Zinnat tabletten:

Microkristallijne cellulose  
Natriumlaurylsulfaat  
Carboxymethylcellulosenatrium  
Plantaardige olie (gehydrogeneerd)  
Colloïdale siliciumdioxide (watervrij)  
Hypromellose  
Propyleenglycol  
Opaspray wit M-1-7120J [bevat titaandioxide (E171) en natriumbenzoaat (E211)]

#### Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie:

Aspartaam (E951)  
Xanthaangom  
Acesulfaam kalium (E950)  
Polyvidon K30  
Stearinezuur  
Sucrose  
Tutti-frutti aroma (bevat propyleenglycol (E1520) en benzylalcohol (E1519))  
Gezuiverd water

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Een positieve Coombs-test is gemeld tijdens de behandeling met cefalosporines – dit fenomeen kan een verstoring veroorzaken bij het uitvoeren van kruisproeven met bloed.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Zinnat tablet

36 maanden

#### Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

De houdbaarheid van de niet gereconstitueerde Zinnat suspensie is, gerekend vanaf de datum van productie, 24 maanden. De suspensie is na reconstitutie maximaal 10 dagen houdbaar indien het gekoeld tussen 2 en 8°C wordt bewaard.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren



Zinnat tabletten in blisterverpakkingen van aluminiumfolie  
Bewaren beneden 30°C

Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie  
Bewaren beneden 30°C

Voor de houdbaarheid na reconstitutie van de Zinnat granulaat voor orale suspensie, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Tabletten

Blisterverpakkingen van aluminiumfolie met een aluminium lip  
Verpakkingsgrootte: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 24 en 50 stuks

### Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

#### *Multidoseringsflessen:*

Zinnat suspensie wordt geleverd als droge, witte tot gebroken witte granules met tutti-frutti smaak. Na reconstitutie volgens de instructie bevat het equivalent van 125 mg cefuroxim (als cefuroximaxetil) per 5 ml suspensie.

Het wordt geleverd in Ph.Eur. type III bruine, glazen flessen met een hitte-geïnduceerde membraanverzegeling die 40 ml, 50 ml, 60 ml, 70 ml, 80 ml of 100 ml van de 125 mg/5 ml suspensie bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

### *125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie*

#### Instructies voor reconstitutie/toediening

De fles moet krachtig worden geschud voordat het geneesmiddel wordt ingenomen.

De bereide suspensie kan indien gekoeld bewaard tussen 2 en 8°C, tot tien dagen worden bewaard.

Indien gewenst kan Zinnat granulaat voor orale suspensie uit multidoseringsflessen verder worden verdund in koude vruchtensappen of melkdranken. De suspensie moet dan onmiddellijk worden ingenomen.

**Let op: voordat de eerste dosis kan worden ingenomen, is er meer dan een uur nodig voor het bereiden van de Zinnat suspensie, inclusief de tijd die nodig is om de granules te laten bezinken in de koelkast.**

1. Schud de fles om de inhoud los te maken. Alle granules moeten vrij kunnen bewegen in de fles. Verwijder de dop en het hittezegel van de fles. Als de laatstgenoemde beschadigd is of ontbreekt, moet het product naar de apotheker worden teruggebracht.

2. Voeg de totale hoeveelheid koud water toe aan de maatbeker (indien meegeleverd) tot aan de voor het volume aangegeven markering of zoals het op het etiket staat vermeld. Indien het water tevoren is gekookt, moet het afkoelen tot kamertemperatuur voordat het wordt toegevoegd. Meng Zinnat granulaat voor orale suspensie niet met hete of warme vloeistoffen. Er moet koud water worden gebruikt om te voorkomen dat de suspensie te dik wordt.
3. Schenk de totale hoeveelheid koud water in de fles. Doe de dop weer op de fles. Laat de fles staan om de granules het water volledig te kunnen laten opnemen; dit duurt ongeveer één minuut.
4. Keer de fles om en schud goed (gedurende ten minste 15 seconden) totdat alle granules met het water gemengd zijn.
5. Zet de fles rechtop en schud goed gedurende ten minste één minuut totdat alle granules met het water gemengd zijn.

Bewaar de Zinnat suspensie meteen in de koelkast tussen 2 en 8°C (niet in de vriezer bewaren) en laat minstens één uur staan voordat de eerste dosis wordt ingenomen. De bereide suspensie moet altijd in de koelkast worden bewaard; indien gekoeld bewaard tussen 2 en 8°C, kan de bereide suspensie tot tien dagen worden bewaard.

Schud de fles altijd goed voor gebruik. Om elke dosis te kunnen toedienen wordt een doseringsspuit of een doseringslepel meegeleverd.

#### Aanwijzingen voor gebruik van de doseringsspuit (indien meegeleverd)

1. Verwijder de flesdop en plaats de spuitkraag in de hals van de fles. Druk deze volledig omlaag totdat de kraag stevig in de hals zit. Keer de fles en spuit om.
2. Trek de zuiger in de cilinder van de spuit omhoog totdat de rand van de cilinder op één lijn ligt met het teken op de zuiger dat overeenkomt met de benodigde dosis.
3. Zet de fles en de spuit weer rechtop. Houd de spuit en de zuiger vast om ervoor te zorgen dat de zuiger niet beweegt en verwijder de spuit uit de fles, waarbij de kunststof kraag op de fleshals achterblijft.
4. Laat de patiënt rechtop zitten, plaats het uiteinde van de spuit vooraan in de mond van de patiënt en richt op de binnenkant van de wang.
5. Druk de zuiger van de spuit langzaam omlaag zodat het geneesmiddel vrijkomt zonder verslikken te veroorzaken. Spuit het geneesmiddel NIET in een sterke straal naar buiten.
6. Plaats na het toedienen van de dosis de dop terug zonder de kunststof kraag te verwijderen. Demonteer de spuit en was deze grondig met schoon water. Laat de zuiger en de cilinder van de spuit aan de lucht drogen.

De gereconstitueerde suspensie mag niet met warme vloeistoffen worden vermengd.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

Zinnat 125 mg filmomhulde tabletten	RVG 13225
Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten	RVG 13226
Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten	RVG 13227
Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie	RVG 14376

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

Zinnat 125 mg, 250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten  
Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 1989

Zinnat 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie  
Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juni 1992

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 6.1: 4 april 2024