

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cefuroxim Navamedic 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
Cefuroxim Navamedic 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
Cefuroxim Navamedic 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Cefuroximinatrium overeenkomend met cefuroxim 250 mg, 750 mg en 1500 mg

Hulpstof met bekend effect:

250 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Elke flacon bevat 250 mg cefuroxim (in de vorm van cefuroximinatrium).

Elke flacon bevat 13,8 mg natrium.

750 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Elke flacon bevat 750 mg cefuroxim (in de vorm van cefuroximinatrium).

Elke flacon bevat 41,4 mg natrium.

1500 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Elke flacon bevat 1500 mg cefuroxim (in de vorm van cefuroximinatrium).

Elke flacon bevat 80,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

250 mg, 750 mg, 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Wit of bijna wit poeder.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Cefuroxim is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen, waaronder pasgeborenen (vanaf de geboorte) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

- Buiten het ziekenhuis verworven longontsteking.
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis.
- Gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis.
- Infecties van de weke delen: cellulitis, erysipelas en wondinfecties.
- Intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4).
- Profylaxe tegen infectie bij gastro-intestinale (waaronder slokdarm), orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische chirurgische ingrepen (waaronder keizersnede).

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

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële

middelen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Tabel 1. Volwassenen en kinderen  $\geq 40$  kg

| Indicatie                                                                                                         | Dosering                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Buiten het ziekenhuis verworven longontsteking en acute exacerbaties van chronische bronchitis                    | 750 mg om de 8 uur (intraveneus of intramusculair)                                                                               |
| Infecties van de weke delen: cellulitis, erysipelas en wondinfecties                                              |                                                                                                                                  |
| Intra-abdominale infecties                                                                                        |                                                                                                                                  |
| Gecomplexeerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis                                                         | 1,5 g om de 8 uur (intraveneus of intramusculair)                                                                                |
| Ernstige infecties                                                                                                | 750 mg om de 6 uur (intraveneus)<br>1,5 g om de 8 uur (intraveneus)                                                              |
| Chirurgische profylaxe bij gastro-intestinale, gynaecologische (waaronder keizersnede) en orthopedische operaties | 1,5 g bij de inductie van anesthesie. Dit kan worden aangevuld met twee (intramusculaire) doses van 750 mg na 8 uur en na 16 uur |
| Chirurgische profylaxe bij cardiovasculaire en slokdarmoperaties                                                  | 1,5 g bij de inductie van anesthesie, gevolgd door 750 mg (intramusculair) om de 8 uur gedurende een periode van 24 uur          |

Tabel 2. Kinderen  $< 40$  kg

|                                                                      | Zuigelingen en peuters $> 3$ weken en kinderen $< 40$ kg                                                                        | Zuigelingen (geboorte tot 3 weken)                                               |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Buiten het ziekenhuis verworven longontsteking                       | 30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus) verspreid over 3 of 4 doses; voor de meeste infecties is een dosis van 60 mg/kg/dag geschikt | 30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus) verspreid over 2 of 3 doses (zie rubriek 5.2) |
| Gecomplexeerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis            |                                                                                                                                 |                                                                                  |
| Infecties van de weke delen: cellulitis, erysipelas en wondinfecties |                                                                                                                                 |                                                                                  |
| Intra-abdominale infecties                                           |                                                                                                                                 |                                                                                  |

### *Nierinsufficiëntie*

Cefuroxim wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren. Daarom wordt, net als bij andere vergelijkbare antibiotica, bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie aanbevolen de dosering van cefuroxim te verlagen om de tragere uitscheiding te compenseren.

Tabel 3. Aanbevolen doses cefuroxim bij nierinsufficiëntie

| Creatinineklaring                 | T <sub>1/2</sub> (uren) | Dosis (mg)                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| $> 20$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 1,7–2,6                 | Verlaging van de standaarddosis is niet nodig (750 mg tot 1,5 g drie keer per dag) |
| 10–20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  | 4,3–6,5                 | 750 mg twee keer per dag                                                           |
| $< 10$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 14,8–22,3               | 750 mg één keer per dag                                                            |

|                                                                                                                                                                   |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patiënten die met hemodialyse worden behandeld                                                                                                                    | 3,75                        | Aan het eind van elke dialyse moet nog eens een dosis van 750 mg intraveneus of intramusculair worden toegediend. Naast parenteraal gebruik kan cefuroximnatrium ook worden toegevoegd aan de vloeistof voor peritoneale dialyse (doorgaans 250 mg per 2 liter dialysevloeistof) |
| Patiënten met nierfalen die met continue arterioveneuze hemodialyse (CAVH) of hemofiltratie met hoge flux (HF) worden behandeld op afdelingen intensieve therapie | 7,9–12,6 (CAVH)<br>1,6 (HF) | 750 mg twee keer per dag; volg voor hemofiltratie met lage flux de dosering die wordt aanbevolen bij verminderde nierfunctie                                                                                                                                                     |

#### *Leverinsufficiëntie*

Cefuroxim wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren. Bij patiënten met leverinsufficiëntie zal dit naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

#### Wijze van toediening

Cefuroxim moet worden toegediend door intraveneuze injectie over een periode van 3 tot 5 minuten rechtstreeks in een ader of via een druppelinfuus of infusie over een periode van 30 tot 60 minuten, of door diepe intramusculaire injectie. Intramusculaire injecties moeten ruim binnen de massa van een relatief grote spier worden geïnjecteerd en er mag niet meer dan 750 mg op één plaats worden geïnjecteerd. Doses die hoger zijn dan 1500 mg moeten intraveneus worden toegediend. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **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 cefalosporineantibiotica.

Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie) voor een antibacterieel bètalactammiddel van een ander type (penicillines, monobactams en carbapenems).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoelighedsreacties

Net zoals bij alle antibacteriële bètalactammiddelen zijn ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties gemeld. Er zijn meldingen geweest van overgevoelighedsreacties die overgingen in het Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat kan resulteren in een myocardinfarct, zie rubriek 4.8). Bij ernstige overgevoelighedsreacties moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden getroffen.

Voordat de behandeling wordt opgestart, moet worden vastgesteld of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van ernstige overgevoelighedsreacties voor cefuroxim, voor andere cefalosporinen of voor een bètalactammiddel van een ander type. Voorzichtigheid is geboden als cefuroxim wordt toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor andere bètalactammiddelen.

#### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandelingen met cefuroxim (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten bij het voorschrijven worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten

nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze bijwerkingen wijzen, moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt door het gebruik van cefuroxim een ernstige bijwerking zoals SJS, TEN of DRESS heeft gekregen, mag de behandeling met cefuroxim bij deze patiënt nooit meer opnieuw worden opgestart.

#### Gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica of aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden wanneer hoge doses cefalosporineantibiotica worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig met krachtige diuretica zoals furosemide of met aminoglycosiden worden behandeld. Bij het gebruik van deze combinaties is nierinsufficiëntie gemeld. De nierfunctie moet worden gecontroleerd bij ouderen en bij personen met bekende, reeds bestaande nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

#### Overgroei van niet-gevoelige micro-organismen

Het gebruik van cefuroxim kan leiden tot een overgroei van *Candida*. Langdurig gebruik kan ook leiden tot overgroei van andere niet-gevoelige micro-organismen (bijv. enterococci en *Clostridioides difficile*), waardoor de behandeling mogelijk moet worden onderbroken (zie rubriek 4.8).

Pseudomembraneuze colitis die in verband wordt gebracht 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 die tijdens of na de toediening van cefuroxim last krijgen van diarree (zie rubriek 4.8). Het stopzetten van de behandeling met cefuroxim en het toedienen van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen mogen niet worden gegeven.

#### Intracameraal gebruik en oogaandoeningen

Cefuroxim Navamedic is niet geformuleerd voor intracameraal gebruik. Individuele gevallen en clusters van ernstige oculaire bijwerkingen zijn gemeld na niet-goedgekeurd intracameraal gebruik van cefuroximinatrium samengesteld uit flacons die zijn goedgekeurd voor intraveneuze/intramusculaire toediening. Deze bijwerkingen omvatten macula-oedeem, retina-oedeem, netvliesloslating, netvlies toxiciteit, visuele beperking, verminderde gezichtsscherpte, wazig zicht, corneale troebelheid en cornea-oedeem.

#### Intra-abdominale infecties

Vanwege het spectrum van activiteiten van cefuroxim is het niet geschikt voor de behandeling van infecties die worden veroorzaakt door Gram-negatieve niet-fermenterende bacteriën (zie rubriek 5.1).

#### Interferentie met diagnostische tests

De ontwikkeling van een positieve Coombstest in combinatie met het gebruik van cefuroxim kan leiden tot een verstoring van kruisproeven met bloed (zie rubriek 4.8).

Bij koperreductiemethoden (Benedict, Fehling, Clinitest) kan een lichte verstoring worden waargenomen. Dit zou echter niet tot valspositieve resultaten mogen leiden, wat wel het geval kan zijn bij sommige andere cefalosporinen.

Aangezien een valsnegatief resultaat mogelijk is bij de ferricyanidetest, wordt aanbevolen dat ofwel de glucose-oxidasemethode ofwel de hexokinasemethode wordt toegepast om de glucosewaarden in bloed/plasma te bepalen bij patiënten die cefuroximinatrium krijgen.

#### Belangrijke informatie over natrium:

250 mg

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (13,8 mg) per flacon, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

*750 mg*

Dit middel bevat 41,4 mg natrium per flacon. Dit komt overeen met ongeveer 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

*1500 mg*

Dit middel bevat 80,5 mg natrium per flacon. Dit komt overeen met ongeveer 4% 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 aantasten. Dit leidt tot een verminderde heropname van oestrogeen en een verminderd effect van gecombineerde anticonceptiepillen.

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Het gelijktijdige gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. De gelijktijdige toediening van probenecide verlengt de uitscheiding van het antibioticum en zorgt voor een verhoogde piekwaarde in het serum.

##### *Potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en lisdiuretica*

Behandelingen met een hoge dosis cefalosporinen dienen met voorzichtigheid te gebeuren bij patiënten die met sterkwerkende diuretica (zoals furosemide) of potentieel nefrotoxische preparaten (zoals aminoglycosideantibiotica) worden behandeld, omdat met zulke combinaties een verminderde nierfunctie niet kan worden uitgesloten.

##### *Overige interacties*

Bepaling van het glucosegehalte in het bloed/plasma: zie rubriek 4.4.

Gelijktijdig gebruik met orale antistollingsmiddelen kan leiden tot een verhoogde International Normalised Ratio (INR).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cefuroxim bij zwangere vrouwen. Uit experimenten op dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Cefuroxim mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het voordeel groter is dan het risico.

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

##### *Borstvoeding*

Cefuroxim wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses worden geen bijwerkingen verwacht, maar een risico van diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden beslist of de borstvoeding moet worden stopgezet of de behandeling met cefuroxim moet worden stopgezet of beter niet wordt opgestart. Daarbij worden het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging genomen.

##### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens over de effecten van cefuroxumnatrium op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit reproductie-experimenten op dieren zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gebleken.

#### **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 de bekende bijwerkingen is het echter onwaarschijnlijk dat cefuroxim een invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen zijn neutropenie, eosinofilie en 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 frequentiecategorieën die hieronder aan de bijwerkingen worden toegekend zijn schattingen, aangezien voor de meeste bijwerkingen geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om de incidentie te berekenen. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen die in verband worden gebracht met cefuroximnatrium 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 op de werkelijke frequentie.

Hieronder staan de behandelingsgerelateerde bijwerkingen van alle graden vermeld, ingedeeld naar systeem-/orgaanklasse van MedDRA, frequentie en graad van ernst. Voor het bepalen van de frequentie is de volgende conventie gebruikt: zeer vaak  $\geq 1/10$ ; vaak  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ; soms  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ; zelden  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ; zeer zelden  $< 1/10.000$ ; en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem-/orgaanklasse                        | Vaak                                                   | Soms                                  | Niet bekend                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u> |                                                        |                                       | overgroei van <i>Candida</i> , overgroei van <i>Clostridioides difficile</i>                                                                                                 |
| <u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>   | neutropenie, eosinofilie, verlaagd hemoglobine-gehalte | leukopenie, positieve Coombs-test     | trombocytopenie, hemolytische anemie                                                                                                                                         |
| <u>Hartaandoeningen</u>                      |                                                        |                                       | Kounis-syndroom                                                                                                                                                              |
| <u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>            |                                                        |                                       | geneesmiddelenkoorts, interstitiële nefritis, anafylaxie, cutane vasculitis                                                                                                  |
| <u>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</u>         |                                                        | gastro-intestinale verstoringen       | pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)                                                                                                                                  |
| <u>Lever- en galaandoeningen</u>             | voorbijgaande stijging van leverenzymen                | voorbijgaande stijging van bilirubine |                                                                                                                                                                              |
| <u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>        |                                                        | huiduitslag, netelroos en jeuk        | erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom, angioneurotisch oedeem, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) |
| <u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>         |                                                        |                                       | verhoogd creatininegehalte in het serum, verhoogd ureumstikstofgehalte in het bloed en verminderde creatinineklaring (zie rubriek 4.4)                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                          |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | reacties op de injectieplaats, waaronder mogelijk pijn en tromboflebitis |  |  |
| <p><i>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</i></p> <p>Cefalosporinen als klasse worden doorgaans geabsorbeerd op het membraanoppervlak van rode bloedcellen en reageren met antilichamen die tegen het geneesmiddel zijn gericht, wat tot een positieve Coombs-test (met mogelijke verstoring van kruisproeven met bloed) en zeer zelden hemolytische anemie leidt.</p> <p>Voorbijgaande stijgingen van leverenzymen of bilirubine in het serum zijn waargenomen en zijn doorgaans omkeerbaar.</p> <p>Pijn op de intramusculaire injectieplaats komt vaker voor bij hogere doses, maar is doorgaans geen reden om de behandeling stop te zetten.</p> |                                                                          |  |  |

#### *Pediatrische patiënten*

Het veiligheidsprofiel van cefuroximnatrium bij kinderen komt overeen met het veiligheidsprofiel 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 optreden als de dosis niet op de juiste manier wordt verlaagd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Het cefuroximgehalte in het serum kan worden verlaagd door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

*Farmacotherapeutische categorie:* antibacterieel middel voor systemisch gebruik, cefalosporinen van de tweede generatie, ATC-code: J01DC02.

#### *Werkingsmechanisme*

Cefuroxim remt de celwandsynthese na hechting aan penicillinebindende eiwitten. Dit resulteert in een onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan), wat leidt tot bacteriële cellyse 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) breedspectrumbètalactamasen (ESBL's), en door AmpC-enzymen, die geïnduceerd kunnen worden of waarvan de onderdrukking stabiel ongedaan kan worden gemaakt bij bepaalde aerobe Gram-negatieve bacteriesoorten;
- verminderde affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor cefuroxim;
- impermeabiliteit van het buitenste membraan, wat de toegang van cefuroxim tot penicillinebindende eiwitten in Gram-negatieve bacteriën beperkt;
- bacteriële effluxpompen.

Organismen die resistent zijn geworden tegen andere injecteerbare cefalosporinen zullen naar verwachting ook resistent zijn tegen cefuroxim. Afhankelijk van het resistentiemechanisme zullen organismen die resistent zijn geworden tegen penicillinen, een verminderde gevoeligheid of resistentie tegen cefuroxim laten zien.

#### Breekpunten voor cefuroximnatrium

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

| Micro-organisme                                 | Breekpunten (mg/l)    |                       |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                 | <u>G</u>              | <u>R</u>              |
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>          | ≤ 8 <sup>2</sup>      | > 8                   |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                      | Voetnoot <sup>3</sup> | Voetnoot <sup>3</sup> |
| <i>Streptococcus</i> A, B, C en G               | Voetnoot <sup>4</sup> | Voetnoot <sup>4</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                 | ≤ 0,5                 | > 1                   |
| <i>Streptococcus</i> (overige)                  | ≤ 0,5                 | > 0,5                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                   | ≤ 1                   | > 2                   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                    | ≤ 4                   | > 8                   |
| Niet-soortgerelateerde breekpunten <sup>1</sup> | ≤ 4 <sup>5</sup>      | > 8 <sup>5</sup>      |



<sup>1</sup> De cefalosporinebreekpunten voor *Enterobacteriaceae* detecteren alle klinisch relevante resistentiemechanismen (inclusief ESBL en door plasmide gemedieerde AmpC). Sommige stammen die bètalactamasen produceren, zijn gevoelig of gemiddeld gevoelig voor cefalosporinen van de 3<sup>e</sup> of 4<sup>e</sup> generatie met deze breekpunten en moeten worden gemeld zoals ze worden aangetroffen. Dat betekent dat de aan- of afwezigheid van een ESBL op zich niet van invloed is op de indeling van gevoeligheid. In veel regio's is de detectie en karakterisering van ESBL aanbevolen of verplicht voor infectiebestrijdingsdoeleinden.

<sup>2</sup> Breekpunten zijn uitsluitend gerelateerd aan een dosis van 1,5 g × 3 en aan *E. coli*, *P. mirabilis* en *Klebsiella* spp.

<sup>3</sup> Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid van de gevoeligheid voor meticilline behalve voor ceftazidim, cefixim en ceftibuten, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt voor stafylokokkeninfecties.

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

<sup>5</sup> Breekpunten zijn van toepassing op een dagelijkse intraveneuze dosis van 750 mg × 3 en een hoge dosis van ten minste 1,5 g × 3.

G = gevoelig; R = resistent.

### Microbiologische gevoeligheid

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

*In vitro* is cefuroxim doorgaans werkzaam tegen de volgende micro-organismen.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Soorten die vaak gevoelig zijn</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>Gram-positieve aeroben:</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig) \$<br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Gram-negatieve aeroben:</u><br><i>Haemophilus parainfluenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Gram-positieve aeroben:</u><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Streptococcus mitis</i> (viridans-groep)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Gram-negatieve aeroben:</u><br><i>Citrobacter</i> spp. behalve <i>C. freundii</i><br><i>Enterobacter</i> spp. behalve <i>E. aerogenes</i> en <i>E. cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><u><i>Proteus</i> spp.</u> behalve <i>P. penneri</i> en <i>P. vulgaris</i><br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp. |
| <u>Gram-positieve anaeroben:</u><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Propionibacterium</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Gram-negatieve anaeroben:</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Bacteroides</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Van nature resistente micro-organismen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Gram-positieve aeroben:</u><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Enterococcus faecium</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Gram-negatieve aeroben:</u><br><i>Acinetobacter</i> spp.<br><i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Campylobacter</i> spp.<br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia marcescens</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><i>Proteus penneri</i> |
| <u>Gram-positieve anaeroben:</u><br><i>Clostridioides difficile</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Gram-negatieve anaeroben:</u><br><i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Overige:</u><br><i>Chlamydia</i> spp.<br><i>Mycoplasma</i> spp.<br><i>Legionella</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\$ Alle meticilline-resistente *S. aureus* zijn resistent voor cefuroxim.

*In vitro* is aangetoond dat de activiteiten van de combinatie van cefuroximnatrium en aminoglycosideantibiotica elkaar op zijn minst aanvullen met af en toe aanwijzingen van synergie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na intramusculaire (i.m.) injectie van cefuroxim bij gezonde vrijwilligers varieerden de gemiddelde pieks serumconcentraties ( $C_{\max}$ ) van 27 tot 35 µg/ml bij een dosis van 750 mg en van 33 tot 40 µg/ml bij een dosis van 1000 mg. Deze concentraties werden bereikt binnen 30 tot 60 minuten na toediening. Na intraveneuze (i.v.) doses van 750 en 1500 mg bedroegen de serumconcentraties na 15 minuten respectievelijk ongeveer 50 en 100 µg/ml.

AUC en  $C_{\max}$  blijken lineair toe te nemen met een verhoging van de dosis binnen het enkelvoudige dosisbereik van 250 tot 1000 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 1500 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 m<sup>2</sup> na i.m. of i.v. toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1000 mg. Cefuroximconcentraties boven de minimale inhiberende concentratie voor vaak voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in de amandelen, het sinusweefsel, de bronchusslijmvliezen, het bot, het pleuravocht, het gewrichtsvocht, het synoviaal vocht, het interstitieel vocht, de gal, het sputum en het 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 halfwaardetijd in het serum na intramusculaire of intraveneuze injectie bedraagt ongeveer 70 minuten. Binnen 24 uur na de toediening is onveranderd cefuroxim bijna volledig (85 tot 90%) uitgescheiden in de urine. 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 m<sup>2</sup> na i.m. of i.v. toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1000 mg.

### *Bijzondere populaties*

#### Geslacht

Er werden geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cefuroxim tussen mannen en vrouwen na een enkelvoudige i.v. bolusinjectie van 1000 mg cefuroxim als natriumzout.

#### Ouderen

Na i.m. of i.v. toediening zijn de absorptie, distributie en uitscheiding van cefuroxim bij oudere patiënten vergelijkbaar met die bij jongere patiënten met een vergelijkbare nierfunctie. Aangezien bij oudere patiënten het risico op een verminderde nierfunctie groter is, is voorzichtigheid geboden bij de keuze van de dosis cefuroxim en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te bewaken (zie rubriek 4.2).

#### Pediatrische patiënten

Het is aangetoond dat de halfwaardetijd van cefuroxim in het serum aanzienlijk verlengd is bij pasgeborenen, overeenkomstig de gestatieleeftijd. Bij oudere zuigelingen (> 3 weken) en bij kinderen is de halfwaardetijd in het serum van 60 tot 90 minuten echter vergelijkbaar met de halfwaardetijd die bij volwassenen wordt waargenomen.

#### Nierinsufficiëntie

Cefuroxim wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren. Net als bij andere vergelijkbare antibiotica wordt bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie (d.w.z.  $Cl_{cr} < 20$  ml/minuut) aanbevolen 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 uitgescheiden, wordt niet verwacht dat leverdisfunctie een effect zal hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

#### Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

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 minimale inhiberende 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 en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniteit uitgevoerd, maar er zijn geen aanwijzingen die duiden op een carcinogeen potentieel.

De activiteit van gamma-glutamyltranspeptidase in de urine van ratten wordt geremd door diverse cefalosporinen, maar de mate van remming is minder bij cefuroxim. Dit zou significant kunnen zijn bij de interferentie in klinische laboratoriumtests bij mensen.

## **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

2 jaar.

### Bereide oplossing/suspensie

*Intramusculaire en intraveneuze injectie:* de chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor 8 uur bij 25 °C en voor 24 uur bij 2–8 °C.

*Intraveneuze infusie:* de chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor 12 uur bij 25 °C en voor 24 uur bij 2–8 °C.

Uit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als het gereconstitueerde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen flacons met een broombutylrubberstop, afgesloten met een aluminium dop met afneembaar plastic deksel, die 250 mg, 750 mg of 1500 mg cefuroximpoeder bevatten (in de vorm van cefuroximnatrium).

Overzicht van de verpakkingsgrootten:

250 mg: 10 flacons

750 mg: 10 flacons

1500 mg: 10 flacons

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie

**Tabel 4. Aanvullende volumes en concentraties die nuttig kunnen zijn wanneer fractionele doses nodig zijn**

| <b>Aanvullende volumes en concentraties die nuttig kunnen zijn wanneer fractionele doses nodig zijn</b> |                              |                            |                                             |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <u>Flacongrootte</u>                                                                                    | <u>Wijzen van toediening</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toe te voegen hoeveelheid water (ml)</u> | Concentratie cefuroxim bij benadering (mg/ml)** |
| 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie                                                      |                              |                            |                                             |                                                 |
| 250 mg                                                                                                  | Intramusculair               | Suspensie                  | 1 ml                                        | 216                                             |
|                                                                                                         | Intraveneuze bolus           | Oplossing                  | Minimaal 2 ml                               | 116                                             |
|                                                                                                         | Intraveneuze infusie         | Oplossing                  | Minimaal 2 ml                               | 116                                             |
| 750 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie                                                      |                              |                            |                                             |                                                 |

|                                                     |                      |           |                |     |
|-----------------------------------------------------|----------------------|-----------|----------------|-----|
| 750 mg                                              | Intramusculair       | Suspensie | 3 ml           | 216 |
|                                                     | Intraveneuze bolus   | Oplossing | Minimaal 6 ml  | 116 |
|                                                     | Intraveneuze infusie | Oplossing | Minimaal 6 ml  | 116 |
| 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie |                      |           |                |     |
| 1500 mg                                             | Intramusculair       | Suspensie | 6 ml           | 216 |
|                                                     | Intraveneuze bolus   | Oplossing | Minimaal 15 ml | 94  |
|                                                     | Intraveneuze infusie | Oplossing | 15 ml*         | 94  |

\* **Gereconstitueerde oplossing toe te voegen aan 50 of 100 ml verenigbare infuusvloeistof (zie onderstaande informatie over verenigbaarheid).**

**\*\* Het resulterende volume van de oplossing van cefuroxim in reconstitutiemedium wordt verhoogd door de verdringingsfactor van de geneesmiddelsubstantie, wat resulteert in de vermelde concentraties in mg/ml.**

Intramusculaire injectie: na de toevoeging van een specifiek volume oplosmiddel aan het poeder voor intramusculaire toediening, wordt een ondoorzichtige suspensie in gebroken wit verkregen.

Intraveneuze injectie of infusie: na de toevoeging van een specifiek volume oplosmiddel aan het poeder voor intraveneuze toediening, wordt een geelachtige oplossing verkregen.

De oplossing mag alleen worden gebruikt als ze helder en zo goed als vrij van deeltjes is.

**Verenigbaarheid:** Cefuroxim Navamedic is verenigbaar met de meest gebruikte oplossingen voor infusie. Cefuroxim Navamedic kan worden gemengd met metronidazol, azlocilline en xylitol en is verenigbaar met waterbevattende oplossingen die maximaal 1% lidocaïnehydrochloride bevatten.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met de volgende oplossingen voor infusie:

- Oplossing met 0,9% natriumchloride m/v voor injectie
- Oplossing met 5% glucose voor injectie
- Oplossing met 0,18% natriumchloride m/v plus 4% glucose voor injectie
- Oplossing met 5% glucose en 0,9% natriumchloride m/v voor injectie
- Oplossing met 5% glucose en 0,45% natriumchloride voor injectie
- Oplossing met 5% glucose en 0,225% natriumchloride voor injectie
- Oplossing met 10% glucose voor injectie
- Ringer-lactaatoplossing voor injectie
- Natriumlactaatinjectie M/6
- Natriumlactaat voor injectie (Hartmann-oplossing)

Mag niet in dezelfde spuit worden gemengd als aminoglycosiden of worden verdund met natriumwaterstofcarbonaat voor injectie.

De flacons passen op de transfusieadapter voor infusie in Mini-infuuszakken.

De stabiliteit van cefuroximnatrium in een oplossing met 0,9% natriumchloride m/v voor injectie en in een oplossing met 5% glucose voor injectie wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van hydrocortisonnatriumfosfaat.

Cefuroximnatrium is ook verenigbaar wanneer het in een intraveneus infuus wordt gemengd met: heparine (10 en 50 eenheden/ml) in een oplossing met 0,9% natriumchloride m/v voor injectie, en kaliumchloride (10 en 40 mEq/l) in een oplossing met 0,9% natriumchloride m/v voor injectie.

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

Navamedic ASA  
Henrik Ibsens gate 100  
0255 Oslo  
Noorwegen

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

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Cefuroxim Navamedic 250 mg  | RVG 134155 |
| Cefuroxim Navamedic 750 mg  | RVG 134156 |
| Cefuroxim Navamedic 1500 mg | RVG 134157 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2025

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