

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Cefuroxim Hikma 750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
Cefuroxim Hikma 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

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

Cefuroxim Hikma 750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie bevat cefuroximnatrium overeenkomend met 750 mg cefuroxim per injectieflacon.

Cefuroxim Hikma 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie bevat cefuroximnatrium overeenkomend met 1500 mg cefuroxim per injectieflacon.

Hulpstof met bekend effect:

Cefuroxim sterkte	Hoeveelheid natrium per injectieflacon
750 mg	40,6 mg
1500 mg	81,3 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Wit of bijna wit poeder.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

- Community acquired pneumonie
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis
- Gecompliceerde urineweginfecties inclusief pyelonefritis
- Weke-deleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties
- Intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4)
- Profylaxe tegen infectie bij operaties aan het maag-darmstelsel (inclusief slokdarm), orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische ingrepen (inclusief sectio caesarea)

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

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

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

Indicatie	Dosering
Community acquired pneumonie en acute exacerbaties van chronische bronchitis	750 mg elke 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Weke-deleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties	
Intra-abdominale infecties	
Gecompliceerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis	1,5 g elke 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Ernstige infecties	750 mg elke 6 uur (intraveneus) 1,5 g elke 8 uur (intraveneus)
Profylaxe tegen infectie bij operaties aan het maag-darmstelsel, gynaecologische (inclusief sectio caesarea) en orthopedische ingrepen.	1,5 g bij de inductie van de anesthesie. Dit kan worden aangevuld met twee 750 mg doses (intramusculair) na 8 uur en 16 uur
Profylaxe tegen infectie bij cardiovasculaire en oesofageale operaties	1,5 g 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	Neonaten en zuigelingen (geboorte tot 3 weken)
Community acquired pneumonie	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		
Weke-deleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties		
Intra-abdominale infecties		

### *Verminderde nierfunctie*

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

Tabel 3. Aanbevolen doses voor Cefuroxim Hikma bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	$T_{1/2}$ (uur)	Dosis in mg
$> 20$ ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup>	1,7 – 2,6	Verlaging van de standaarddosis (750 mg tot 1,5 g driemaal daags) is niet nodig
10-20 ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup>	4,3 – 6,5	750 mg tweemaal daags
$< 10$ ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup>	14,8 – 22,3	Eenmaal daags 750 mg

Patiënten met hemodialyse	3,75	Na afloop van elke hemodialyse moet een volgende dosis van 750 mg intraveneus of intramusculair worden toegediend; naast parenteraal gebruik kan cefuroximnatrium worden opgenomen in de peritoneale dialysevloeistof (meestal 250 mg voor elke 2 liter dialysevloeistof)
Patiënten met nierfalen die op de intensive care afdeling worden behandeld met CAVH (continue arterioveneuze hemodialyse) of HF (hoge-flux hemofiltratie)	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg tweemaal daags; voor lage-flux-hemofiltratie, volg de aanbevolen dosering bij verminderde nierfunctie

#### *Afgenomen leverfunctie*

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

#### Wijze van toediening

Cefuroxim Hikma moet worden toegediend door intraveneuze injectie over een periode van 3 tot 5 minuten rechtstreeks in een ader of via een druppelinfuus of infuus van 30 tot 60 minuten, of via diepe intramusculaire injectie.

Intramusculaire injecties moeten goed geïnjecteerd worden in de massa van een redelijk grote spier en niet meer dan 750 mg mag geïnjecteerd worden aan één plaats. Voor dosissen groter dan 1.5 g moet intraveneuze toediening gebruikt worden.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor cefalosporine-antibiotica of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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**

#### Intracameraal gebruik en oogaandoeningen

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

#### Overgevoelighedsreacties

Net zoals bij alle bètalactamantibiotica, zijn ernstige en incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. Er zijn meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties die zich ontwikkelen tot het Kounis-syndroom (acute allergische kransslagaderspasme die kan resulteren in een myocardinfarct, zie rubriek 4.8). In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties, moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden gestaakt en moeten gepaste noodmaatregelen worden genomen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet worden vastgesteld of de patiënt een geschiedenis heeft van ernstige overgevoeligheidsreacties tegen cefuroxim, andere encefalosporines of tegen elke andere vorm van bètalactammiddelen. Men moet voorzichtig zijn wanneer cefuroxim wordt toegediend aan patiënten met een geschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid tegen andere 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 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 voorzichtig worden toegediend aan patiënten die gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica ontvangen, zoals furosemide of aminoglycosiden. Bij gebruik van deze combinaties is verminderde nierfunctie gemeld. De nierfunctie moet worden bewaakt bij ouderen en patiënten met bekende, pre-existerende verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

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

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

Pseudomembraneuze colitis in samenhang met antibacteriële middelen is gemeld bij de toepassing 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 *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

#### Intra-abdominale infecties

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

#### Verstoring van diagnostische tests

De ontwikkeling van een positieve Coombs-test 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 zal echter niet leiden tot vals-positieve resultaten, zoals bij enkele andere cefalosporines kan voorkomen.

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-/plasmaglucozespiegels bij patiënten die cefuroximnatrium ontvangen.

#### Belangrijke informatie over de hulpstoffen

Cefuroxim Hikma 750 mg bevat 40,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,03% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Cefuroxim Hikma 1500 mg bevat 81,3 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,07% 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 wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van probenecide verlengt de uitscheiding van het antibioticum en produceert een verhoogde piekserumconcentratie.

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

Behandeling met een hoge dosis cefalosporines dient met voorzichtigheid te gebeuren bij patiënten die met sterk-werkende diuretica (zoals furosemide) of potentieel nefrotoxische preparaten (zoals aminoglycosideantibiotica) worden behandeld, omdat met zulke combinaties een verminderde nierfunctie niet kan worden uitgesloten.

#### **Overige indicaties**

Bepaling van bloed-/plasmaglucozespiegels: 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 hoeveelheden gegevens beschikbaar over het gebruik van cefuroxim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Cefuroxim Hikma mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het voordeel zwaarder weegt dan het risico.

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

##### 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. Er moet worden besloten of 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 moeder in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar 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. Op basis van de bekende bijwerkingen is het 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, tijdelijke stijging van leverenzymen of bilirubine, vooral bij patiënten met pre-existerende leverziekte, 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 er geen geschikte gegevens beschikbaar voor het berekenen van de incidentie. 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 <math><1/10.000</math> 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 graden vermeld, ingedeeld naar 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).

Stelsel/orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>			overgroei van <i>Candida</i> , overgroei van <i>Clostridium difficile</i>
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	neutropenie, eosinofilie, verlaagde hemoglobineconcentratie	leukopenie, positieve Coombs-test	trombocytopenie, hemolytische anemie
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>			genesmiddelenkoorts, interstitiële nefritis, anafylaxie, cutane vasculitis
<u>Hartaandoeningen</u>			Kounis-syndroom
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>		gastro-intestinale stoornis	pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	tijdelijke stijging van leverenzymen	tijdelijke stijging van bilirubine	

<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		huiduitslag, urticaria en pruritus	erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom, angioneurotisch oedeem, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>			verhogingen in serumcreatinine, verhogingen in bloedureumstikstof en verlaagde 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 vaak geabsorbeerd op het oppervlak van rode bloedcelmembranen 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>Voorbijgaande stijgingen van serumleverenzymen of bilirubine zijn waargenomen, die meestal reversibel zijn.</p> <p>De kans op pijn op de intramusculaire injectieplaats is groter bij hogere doses. Het is echter onwaarschijnlijk dat deze pijn 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 en hun website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Overdosering kan leiden tot neurologische gevolgen waaronder encefalopathie, convulsies en coma. Symptomen van een 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 of peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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. Cefuroxim kan doeltreffend gehydrolyseerd worden door bepaalde breed spectrum bètalactamasen (ESBL's) en door het chromosomaal gecodeerde (AmpC)-enzyme, dat geïnduceerd kan worden of waarvan de onderdrukking stabiel ongedaan gemaakt kan worden bij bepaalde aerobe Gram-negatieve bacteriesoorten
- verminderde affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor cefuroxim
- impermeabiliteit van de buitenste membraan, hetgeen de toegang 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.

#### Cefuroximnatrium breekpunten

De breekpunten voor de minimale inhiberende concentratie (MIC) die zijn vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn (Versie 6.0, geldig vanaf 01-01-2016):

Microorganisme	Breekpunten (mg/l)	
	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	$\leq 8$ <sup>2</sup>	$> 8$ <sup>2</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C en G	Note <sup>4</sup>	Note <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.5$	$> 1$
<i>Viridans group streptococci</i>	$\leq 0.5$	$> 0.5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 4$	$> 8$
Niet-soortgerelateerde breekpunten	$\leq 4$	$> 8$

<sup>1</sup> De cefalosporinebreekpunten voor *Enterobacteriaceae* zullen alle klinisch relevante resistentiemechanismen aantonen (inclusief ESBL en door plasmide gemedieerde 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 worden aanbevolen voor de volksgezondheid en infectiebestrijdingsdoeleinden.

<sup>2</sup> Breekpunten zijn uitsluitend gerelateerd aan hoge doseringen (1,5 g × 3) en aan *E. coli*, *Klebsiella* spp. en *P. mirabilis*.

<sup>3</sup> Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid van de gevoeligheid voor cefoxitine behalve voor cefixime, ceftazidim, ceftibuten en ceftolozan-tazobactam, die geen breekpunten hebben en daarom niet mogen gebruikt worden voor stafylokokkeninfecties. Sommige methicilline-resistente *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.

### Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografische en in de loop der tijd wijzigen voor de geselecteerde soorten 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 bekend is en de bruikbaarheid van het middel voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

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

### **Algemeen gevoelige soorten**

#### Gram-positieve aerobe bacteriën:

*Staphylococcus aureus* (meticillinegevoelig) §

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus agalactiae*

#### Gram-negatieve aerobe bacteriën:

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

### **Soorten waarvoor verkregen resistentie een probleem kan opleveren**

#### Gram-positieve aerobe bacteriën:

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus mitis* (viridans groep)

#### Gram-negatieve 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.

#### Gram-positieve anaerobe bacteriën:

*Peptostreptococcus* spp.

*Propionibacterium* spp.

#### Gram-negatieve anaerobe bacteriën:

*Fusobacterium* spp.

*Bacteroides* spp.

### **Inherent resistente organismen**

<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram-positieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Clostridium difficile</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 meticillinegevoelige *S. aureus* zijn resistent tegen cefuroxim.

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na intramusculaire (IM) injectie van cefuroxim aan gezonde vrijwilligers, varieerden de gemiddelde pieks serumconcentraties van 27 tot 35 µg/ml bij een dosis van 750 mg en van 33 tot 40 µg/ml bij een dosis van 1.000 mg, en deze werden bereikt binnen 30 tot 60 minuten na toediening. Na intraveneuze (IV) doses van 750 en 1.500 mg, bedroegen de serumconcentraties na 15 minuten respectievelijk circa 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 1.000 mg na IM en IV 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 distributievolumen varieert van 9,3 tot 15,8 l/1,73 m<sup>2</sup> na IM of IV toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1.000 mg. Cefuroximconcentraties boven de minimale inhiberende concentratie voor de algemeen voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in de amandelen, sinusweefsel, 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 onveranderd uitgescheiden door glomerulaire filtratie en renale tubulaire secretie. De serumhalfwaardetijd na hetzij intramusculaire hetzij intraveneuze injectie bedraagt circa 70 minuten. Binnen 24 uur na toediening is onveranderd cefuroxim bijna volledig (85 tot 90%) uitgescheiden in de urine. Het grootste deel van 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 IM of IV toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1.000 mg.

### ***Bijzondere patiëntenpopulaties***

#### Geslacht

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

#### Ouderen

Na IM of IV toediening zijn de absorptie, distributie en uitscheiding van cefuroxim bij oudere patiënten vergelijkbaar met die van jongere patiënten met gelijke 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. Echter, bij oudere zuigelingen (>3 weken) en bij kinderen is de serumhalfwaardetijd van 60 tot 90 minuten vergelijkbaar met die zoals waargenomen bij volwassenen.

#### Verminderde nierfunctie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Net als bij andere vergelijkbare antibiotica wordt er 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 excretie (zie rubriek 4.2). Cefuroxim wordt effectief verwijderd door hemodialyse en peritoneale dialyse.

#### Afgenomen leverfunctie

Aangezien cefuroxim voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, zal leverdisfunctie naar verwachting geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

Het wordt niet aangeraden om dit geneesmiddel te vermengen met andere antibacteriële middelen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met aminoglycosideantibiotica. Het mengen met aminoglycosiden kan aanzienlijke wederzijdse inactivatie teweeg brengen. Eventuele gelijktijdige toediening dient op twee verschillende plaatsen te gebeuren. Ze dienen niet in dezelfde zak of fles vermengd te worden (zie ook de rubriek Interacties met andere geneesmiddelen 4.5).

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

#### *Na reconstitutie*

Chemische en fysische houdbaarheid is aangetoond gedurende 5 uur bij 25°C en 48 uur bij 2-8°C.

#### *Na verdunning:*

Chemische en fysische houdbaarheid is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en 48 uur bij 2-8°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartermijnen en -condities na het openen en voorafgaand aan de toediening. Normaal gesproken zal de bewaartermijn niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

#### *Poeder voor injectie*

Onaangebroken flacons: Bewaren beneden 25°C. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

#### *Na reconstitutie/verdunning*

Voor bewaarcondities voor het gereconstitueerde/verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Cefuroxim Hikma 750 mg:

10 ml glazen injectieflacons van het type I, afgesloten met een rubberen dop (chloro-butyl) en afgedekt met een aluminium deksel en plastic flip-off. De injectieflacon is verpakt in een kartonnen doosje.

Cefuroxim Hikma 1500 mg:

20 ml glazen injectieflacons van het type I, afgesloten met een rubberen dop (chloro-butyl) en afgedekt met een aluminium deksel en plastic flip-off. De injectieflacon is verpakt in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten:

Cefuroxim Hikma 750 mg: 1, 5, 10, 25, 50 en 100 injectieflacons per doos.

Cefuroxim Hikma 1500 mg: 1, 5, 10, 25, 50 en 100 injectieflacons per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie:

Cefuroxim Hikma is een steriel poeder voor parenterale toediening. Alvorens het aan de patiënt toe te dienen moet het met het oplosmiddel (water voor injecties) vermengd worden.

*Tabel 4. Aanvulvolumes en oplossingsconcentraties, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn.*

<b>Aanvulvolumes en concentratie van de oplossingen, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn</b>		
Formaat injectieflacon	Hoeveelheid toe te voegen water (ml)	Cefuroximconcentratie (mg/ml) bij benadering**
750 mg	I.M. – 3 ml	216 mg/ml (suspensie)
	I.V. bolus – ten minste 6 ml	116 mg/ml (oplossing)
	I.V. infusie - ten minste 6 ml*	116 mg/ml (oplossing)
1500 mg	I.M. – 6 ml	216 mg/ml (suspensie)
	I.V. bolus – ten minste 15 ml	94 mg/ml (oplossing)
	I.V. infusie – 15 ml*	94 mg/ml (oplossing)

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

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

Zoals bij alle parenterale medicatie dient de gereconstitueerde oplossing of suspensie visueel op deeltjes en verkleuring gecontroleerd te worden voordat deze toegediend wordt.

Bereiding van oplossing voor intraveneuze infusie:

Om open te maken: het plastic dekseltje (flip-off) moet verwijderd worden om het rubberen oppervlak, waar de naald doorheen moet, te voorschijn te doen komen.

Cefuroxim 750 mg en 1500 mg moet gereconstitueerd worden volgens de instructie voor reconstitutie van een intraveneuze injectie met water voor injectie (zie tabel 4 hierboven).

Verdere verdunning moet met 50-100 ml van één van de volgende verenigbare infuusvloeistoffen voor toediening van het intraveneuze infuus:

- water voor injectie
- 0,9% natriumchlorideoplossing

- 5% glucoseoplossing

De kleur van de oplossingen varieert van lichtgeel tot amber.

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

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT - PORTUGAL  
Tel: +351 219 608 410  
Fax: +351 219 615 102e-mail: portugalgeral@hikma.com

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

Cefuroxim Hikma 750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 20588
Cefuroxim Hikma 1500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 20590

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 1997

Datum van laatste verlenging: 27 oktober 2012

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

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