

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefuroxim Fresenius Kabi 1500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 1500 mg cefuroxim (in de vorm van 1578 mg cefuroximnatrium).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon bevat 81,26 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot crèmekleurig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefuroxim 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
- Gecomplieerde 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 ≥ 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	
Gecomplieerde 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)
Gecomplieerde 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 Fresenius Kabi te verlagen ter compensatie voor de tragere uitscheiding.

Tabel 3. Aanbevolen doses voor Cefuroxim Fresenius Kabi bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	T _{1/2} (uur)	Dosis in mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	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 ²	4,3 – 6,5	750 mg tweemaal daags
< 10 ml/min/1,73 m ²	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 leverdysfunctie zal dit naar verwachting geen effect zal hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Wijze van toediening

Cefuroxim Fresenius Kabi moet worden toegediend door intraveneuze infusie van 30 tot 60 minuten. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cefuroxim of voor één 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

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 geschiedenis heeft van ernstige overgevoelighedsreacties 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 cefuroxinnatrium ontvangen.

Belangrijke informatie over de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 81,26 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Intracameraal gebruik en oogandoeningen

Dit middel 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, retinaloslating, retinale toxiciteit, afgenomen gezichtsvermogen, verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, cornea opaciteit en cornea-oedeem.

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 Fresenius Kabi 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 cefuroximinatrium 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 cefuroximinatrium gepaard gaat, variëren, afhankelijk van de indicatie.

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

Hieronder staan behandelingsgerelateerde bijwerkingen van alle 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).

Systeem/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>			geneesmiddelenkoorts, interstitiële nefritis, anafylaxie, cutane vasculitis
<u>Hartaandoeningen</u>			<u>Kounis-syndroom</u>
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</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		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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.

Voorbijgaande stijgingen van serumleverenzymen of bilirubine zijn waargenomen, die meestal reversibel zijn.

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.

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 nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb via hun website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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).

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen:

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tweedegeratiecefalosporinen, 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 voor cefuroxim kan te wijten zijn aan één of meerdere van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bèta-lactamasen. Cefuroxim kan doeltreffend gehydrolyseerd worden door bepaalde breed spectrum bèta-lactamasen (ESBL's) en door het chromosomaal gecodeerde (AmpC) enzym dat geïnduceerd kan worden of waarvan de onderdrukking stabiel ongedaan gemaakt kan worden bij bepaalde aerobe gramnegatieve 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.

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> ¹	≤ 8 ²	> 8 ²
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note ³	Note ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C en G	Note ⁴	Note ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5	> 1

<i>Viridans group streptococci</i>	≤0.5	>0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Niet-soortgerelateerde breekpunten	≤4	>8

¹ 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.

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

³ 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.

⁴ 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
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelig) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Soorten waarvoor verkregen resistentie een probleem kan opleveren
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans groep)
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Citrobacter spp.</i> behalve <i>C freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> behalve <i>E. aerogenes</i> en <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus</i> spp. (behalve <i>P. penneri</i> en <i>P. vulgaris</i>)
<i>Providencia</i> spp.
<i>Salmonella</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.
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 meticillineresistente *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 piekserumconcentraties 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 distributievolume varieert van 9,3 tot 15,8 l/1,73 m² 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 m² 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. C_{1cr} < 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.

Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

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 gamma-glutamyltranspeptidase in de urine van de rat wordt geremd door diverse cefalosporinen. De mate van remming is echter minder met cefuroxim. Dit zou significant kunnen zijn bij de interferentie in klinische laboratoriumtests bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met aminoglycosideantibiotica.

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

Tijdens intraveneuze toediening mag cefuroxim niet worden gemengd met oplossingen die andere werkzame bestanddelen bevatten.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar.

Na reconstitutie: Chemische en fysische houdbaarheid bij gebruik is bewezen gedurende 5 uur bij 2°C – 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaarduur en -condities bij gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities voor het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type II kleurloze glazen flacons van 50 ml, gesloten met een gesiliconiseerde rubberen stop, bedekt met een aluminium dop en rode plastic flip-off dop.

Verpakkingsgrootten:

1 flacon

10 flacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Aan te vullen volumes en concentratie van de oplossingen, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn				
<u>Formaat injectieflacon</u>		<u>Hoeveelheid toe te voegen water (ml)</u>	Cefuroxim concentratie (mg/mL)** bij benadering	Eindproduct
1,5g	intraveneuze infusie	15 ml *	94	Oplossing

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

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

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

De oplossing mag uitsluitend gebruikt worden wanneer deze helder is en vrijwel volledig vrij van deeltjes.

De kleur van de oplossing van variëren van helder tot geel afhankelijk van de concentratie, het gebruikte oplosmiddel en de bewaarcondities.

Bereiden van de oplossing voor intraveneuze infusie

Cefuroxim 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:

Cefuroxim natrium is verenigbaar met de volgende infuusvloeistoffen. Het blijft gedurende 5 uur stabiel bij 2°C – 8°C in:

- water voor injectie
- 0,9% natriumchlorideoplossing
- 5% glucoseoplossing

Voor éénmalig gebruik.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Fresenius Kabi Nederland B.V.
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

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

RVG 35184

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2009

Datum van laatste hernieuwing: 17 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 15 mei 2023