SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinacef 750 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zinacef 750 mg poeder voor oplossing voor injectie
Elke injectieflacon bevat 750 mg cefuroxim (onder vorm van natriumcefuroxim).
Elke injectieflacon bevat 42 mg natrium.

Zinacef 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie
Elke injectieflacon bevat 1,5 g cefuroxim (onder vorm van natriumcefuroxim).
Elke injectieflacon bevat 83 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie
Poeder voor oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zinacef 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 pneumonia
- 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 ≥ 40 kg

Indicatie	Dosering
Community acquired pneumonia 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 pneumonia	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 Zinacef te verlagen ter compensatie voor de tragere uitscheiding.

Tabel 3. Aanbevolen doses voor Zinacef bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	**$T_{1/2}$ (uur)**	**Dosis (mg)**
> 20 ml/min/1,73 m^2	1,7 – 2,6	Verlaging van de standaarddosis (750 mg tot 1,5 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	750 mg éénmaal daags
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 invloed hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Wijze van toediening
Zinacef 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 in de massa van een vrij dikke spier worden geïnjecteerd en er mag niet meer dan 750 mg op één plaats worden geïnjecteerd. Doses van meer dan 1,5 g moeten intraveneus worden toegediend. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cefuroxim of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor cefalosporine-antibiotica.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties
Net zoals bij alle bètalactamantibiotica, zijn ernstige en incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. 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.

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 *Clostridioides 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 *Clostridioides difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Intracameraal gebruik en oogaandoeningen
De formule van Zinacef is niet geschikt voor intracameraal gebruik. Er zijn individuele gevallen en reeksen van ernstige oculaire bijwerkingen gemeld na niet-goedgekeurd intracameraal gebruik van cefuroximnatrium samengesteld met flacons die waren goedgekeurd voor intraveneuze/intramusculaire toediening. Deze reacties waren onder andere macula-oedeem, retina-oedeem, loslaten van de retina, retinale toxiciteit, gezichtsstoornissen, vermindering van de gezichtsscherpte, wazig zicht, hoornvliesopaciteit en cornea-oedeem.

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

Verstoring van diagnostische tests
De ontwikkeling van een positieve Coombs-test 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 fout-positieve resultaten, zoals bij enkele andere cefalosporines kan voorkomen.

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

Belangrijke informatie over natrium
750 mg
Dit geneesmiddel bevat 42 mg natrium per flacon, overeenkomend met 2,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

1,5 g
Dit geneesmiddel bevat 83 mg natrium per flacon, overeenkomend met 4,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cefuroxim kan de darmflora beïnvloeden, met als gevolg een lagere oestrogeenreabsorptie en verminderde werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva.

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van probenecide verlengt de 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.

Andere interacties
Bepaling van bloed-/plasmaglucosespiegels: 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). Zinacef 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 <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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 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
Infecties en parasitaire aandoeningen			overgroei van *Candida*, overgroei van *Clostridioides difficile*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	neutropenie, eosinofilie, verlaagde hemoglobineconcentratie	leukopenie, positieve Coombs-test	trombocytopenie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen,			geneesmiddelenkoorts, interstitiële nefritis, anafylaxie, cutane vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen		gastro-intestinale stoornis	pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	tijdelijke stijging van leverenzymen	tijdelijke stijging van bilirubine	
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag, urticaria en pruritus	erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom, angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen			verhogingen in serumcreatinine, verhogingen in bloedureumstikstof en verlaagde creatinineklaring (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire :
https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

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).

De cefuroximserumspiegels kunnen worden verlaagd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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
acteriële 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 AmpC-enzymen, die opgewekt of stabiel onderdrukt kunnen zijn in 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 gramnegatieve bacteriesoorten ;
- 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:

Micro-organisme	Breekpunten (mg/l)	
	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae[1]	≤ 8[2]	> 8
Staphylococcus spp.	NB[3]	NB[3]
Streptococcus A, B, C en G	NB[4]	NB[4]
Streptococcus pneumoniae	≤0,5	>1
Streptococcus (overige)	≤0,5	>0,5
Haemophilus influenzae	≤1	>2
Moraxella catarrhalis	≤4	>8
Niet-soortgerelateerde breekpunten[1]	≤4[5]	>8[5]

1 De cefalosporinebreekpunten voor *Enterobacteriaceae* zullen alle klinisch relevante resistentiemechanismen aantonen (inclusief ESBL en door plasmide gemedieerde AmpC). Sommige stammen die bètalactamasen produceren, zijn gevoelig of middelmatig gevoelig voor derde- of vierdegeneratiecefalosporinen met deze breekpunten en moeten worden gemeld zoals ze worden aangetroffen, d.w.z. de aan- of afwezigheid van een ESBL is op zich niet van invloed op de indeling van gevoeligheid. In veel regio's worden detectie en karakterisering van ESBL aanbevolen of zijn deze verplicht voor infectiebestrijdingsdoeleinden.
[2] Breekpunt is uitsluitend gerelateerd aan een dosering van 1,5 g × 3 en aan *E. coli, P. mirabilis* en *Klebsiella spp.*
[3] Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid van de gevoeligheid voor meticilline; dat geldt niet voor ceftazidim en cefixim en ceftibuten, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt bij stafylokokkeninfecties.
[4] De gevoeligheid van groep A, B, C en G streptokokken voor cefalosporines wordt afgeleid van de gevoeligheid voor benzylpenicilline.
[5] Breekpunten zijn van toepassing op dagelijkse intraveneuze dosering van 750 mg × 3 en een hoge dosering van minstens 1,5 g × 3.

Microbiologische gevoeligheid
De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de loop der tijd wijzigen voor bepaalde 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
Grampositieve aerobe bacteriën: *Staphylococcus aureus* (*meticillinegevoelig*) $ *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gramnegatieve aerobe bacteriën: *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis*
Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Grampositieve aerobe bacteriën: *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus mitis* (viridans-groep)
Gramnegatieve aerobe bacteriën: *Citrobacter* spp. zonder *C. freundii* *Enterobacter* spp. zonder *E. aerogenes* en zonder *E. cloacae* *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. zonder *P. penneri* en zonder *P. vulgaris* *Providencia* spp. *Salmonella* spp.
Grampositieve anaerobe bacteriën: *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp.
Gramnegatieve anaerobe bacteriën: *Fusobacterium* spp. *Bacteroides* spp.
Inherent resistente micro-organismen
Grampositieve aerobe bacteriën: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium*
Gramnegatieve aerobe bacteriën: *Acinetobacter* spp. *Burkholderia cepacia* *Campylobacter* spp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Morganella morganii* *Proteus penneri* *Proteus vulgaris* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* *Stenotrophomonas maltophilia*
Grampositieve anaerobe bacteriën: *Clostridioides difficile*
Gramnegatieve anaerobe bacteriën: *Bacteroides fragilis*
Overige: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.

$ Alle meticillineresistente *S. aureus* zijn resistent tegen cefuroxim.
Er is *in vitro* aangetoond dat de activiteiten van de combinatie van cefuroximnatrium en 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
De eiwitbinding bedraagt van 33 tot 50%, afhankelijk van de gebruikte methodologie. Het gemiddelde distributievolume varieert van 9,3 tot 15,8 l/1,73 m^2 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 uitgescheiden door glomerulaire filtratie en 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^2 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 1000 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. Bij oudere zuigelingen (>3 weken) en bij kinderen is de serumhalfwaardetijd van 60 tot 90 minuten echter 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. $C1_{cr}$ < 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.

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 gammaglutamyltranspeptidase in rattenurine wordt geremd door diverse cefalosporinen; de mate van remming is echter minder bij cefuroxim. Dit kan significant zijn bij de verstoring van klinische laboratoriumtests bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder
3 jaar.

Na reconstitutie voor injectie kan het medicijn gedurende 5 uur bewaard worden als het beneden 25°C bewaard wordt, of gedurende 72 uur als het tussen 2 en 8°C bewaard wordt.

Na reconstitutie voor infusie kan het medicijn gedurende 3 uur bewaard worden als het beneden 25°C bewaard wordt, of gedurende 72 uur als het tussen 2 en 8°C bewaard wordt.

Vanuit microbiologisch oogmerk moet het medicijn onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijd en -condities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en mogen die normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden gebeurd is.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaaromstandigheden van het bereide geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon, met een dop van bromobutylrubber en een aluminium verzegeling met een verwijderbaar plastic kapje, die 750 mg of 1,5 g cefuroxim (als cefuroximnatrium) in poedervorm bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie

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

Aanvulvolumes en concentraties, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn				
Formaat injectieflacon	Toedieningsweg	Fysische toestand	Hoeveelheid toe te voegen water (ml)	Cefuroximconcen-tratie (mg/ml) bij benadering**
750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie				
750 mg	intramusculair intraveneuze bolus intraveneuze infusie	suspensie oplossing oplossing	3 ml ten minste 6 ml ten minste 6 ml*	216 116 116
1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie				
1,5 g	intramusculair intraveneuze bolus intraveneuze infusie	suspensie oplossing oplossing	6 ml ten minste 15 ml 15 ml*	216 94 94

* 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.*

Verenigbaarheid
1,5 g cefuroximnatrium gereconstitueerd met 15 ml water voor injecties kan worden toegevoegd aan metronidazolinjectie (500 mg/100 ml).
1,5 g cefuroximnatrium is verenigbaar met azlocilline 1 g (in 15 ml) of 5 g (in 50 ml).
Cefuroximnatrium (5 mg/ml) in 5% w/v of 10% w/v xylitol voor injectie kan worden gebruikt.
Cefuroximnatrium is verenigbaar met waterige oplossingen die tot 1% lidocaïnehydrochloride bevatten.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen:
0,9% w/v natriumchloride voor injectie BP
5% dextrose voor injectie BP
0,18% w/v natriumchloride plus 4% dextrose voor injectie BP
5% dextrose en 0,9% w/v natriumchloride voor injectie BP
5% dextrose en 0,45% natriumchloride voor injectie
5% dextrose en 0,225% natriumchloride voor injectie
10% dextrose voor injectie
10% invertsuiker in water voor injectie
Ringer's injectie USP
Ringer-lactaat voor injectie USP
M/6 natriumlactaat voor injectie
samengestelde natriumlactaat voor injectie BP (Hartmann's oplossing).

De stabiliteit van cefuroximnatrium in 0,9% w/v natriumchloride voor injectie BP en in 5% dextrose voor injectie wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van hydrocortisonnatriumfosfaat.
Cefuroximnatrium is tevens verenigbaar gebleken na menging in i.v. infusie met:
heparine (10 en 50 eenheden/ml) in 0,9% w/v natriumchloride voor injectie BP; kaliumchloride (10 en 40 mEql) in 0,9% w/v natriumchloride voor injectie BP.

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

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo
Avenue Pascal, 2-4-6
B-1300 Wavre

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

Zinacef 750 mg poeder voor oplossing voor injectie	BE168147
Zinacef 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie	BE168156

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Zinacef 750 mg poeder voor oplossing voor injectie: 04/07/1979
Zinacef 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie: 04/07/1979

Datum van laatste verlenging: 07/12/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/05/2021 (v27)