

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefadroxil Sandoz 500 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat 500 mg cefadroxil (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Beschrijving: witte, ondoorschijnende capsule met wit tot lichtgeel poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door cefadroxilgevoelige organismen (zie rubriek 5.1) waarvoor een orale therapie is aangewezen:

- Streptokokkenfaryngitis en tonsillitis
- Bronchopneumonie, bacteriële pneumonie
- Ongecompliceerde urineweginfecties: pyelonefritis, cystitis
- Infecties van de huid en de weke delen: abscessen, furunculose, impetigo, belroos, pyodermie, lymfadenitis

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële lokale richtlijn met betrekking tot het gepaste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van de gevoeligheid van de ziekteverwekkers, de ernst van de ziekte en de klinische toestand van de patiënt (nier- en leverfunctie).

Indicatie	Volwassenen en adolescenten > 40 kg met normale nierfunctie	Kinderen (< 40 kg) met normale nierfunctie
Streptokokkenfaryngitis/ tonsillitis	De dosering mag worden verlaagd tot 1000 mg eenmaal per dag gedurende minstens 10 dagen	30 mg/kg/dag eenmaal per dag gedurende minstens 10 dagen
Bronchopneumonie, bacteriële pneumonie	1000 mg tweemaal daags	30-50 mg/kg/dag verdeeld over twee dagelijkse doses
Urineweginfecties	1000 mg tweemaal daags	30-50 mg/kg/dag verdeeld over

		twee dagelijkse doses
Infecties van de huid en de weke delen	1000 mg tweemaal daags	30-50 mg/kg/dag verdeeld over twee dagelijkse doses

Kinderen kunnen baat vinden bij een verhoogde dosering (tot 100 mg/kg/dag).

Afhankelijk van de ernst van de infectie, kan voor volwassenen een verhoogde dosis vereist zijn. De maximale dosering bedraagt 4 g per dag. Voor chronische urineweginfecties kunnen een langdurige en intensieve behandeling met continu onderzoek van de gevoeligheid en klinische controle vereist zijn.

Cefadroxil Sandoz wordt niet aangeraden voor zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar. Voor jongere kinderen en kinderen met een lichaamsgewicht van < 40 kg zijn er vloeibare orale toedieningsvormen (Cefadroxil Sandoz 250 mg/5 ml of 500 mg/5 ml suspensie) verkrijgbaar.

- Verminderde nierfunctie:

De dosering dient te worden bijgesteld volgens de creatinineklaring om een accumulatie van cefadroxil te voorkomen. Het volgende doseringsschema is aanbevolen als richtlijn voor volwassenen met een creatinineklaring van 50 ml/min of minder:

Creatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Serum-creatinine (mg/100 ml)	Initiële dosis	Volgende dosis	Doserings-interval
50 - 25	1,4 – 2,5	1000 mg	500 mg – 1000 mg	om de 12 uur
25 - 10	2,5 – 5,6	1000 mg	500 mg – 1000 mg	om de 24 uur
10 - 0	> 5,6	1000 mg	500 mg – 1000 mg	om de 36 uur

- Kinderen (< 40 kg) met verminderde nierfunctie:

Cefadroxil is niet aangewezen voor kinderen met nierinsufficiëntie en kinderen onder hemodialyse.

- Dosering voor hemodialysepatiënten:

Hemodialyse elimineert 63% van 1000 mg cefalosporine na 6 tot 8 uur hemodialyse. De eliminatiehalveringstijd van cefalosporine bedraagt ongeveer 3 uur tijdens dialyse.

Hemodialysepatiënten krijgen een bijkomende dosis van 500 mg – 1000 mg aan het einde van de hemodialyse.

- Verminderde leverfunctie:

De dosering dient niet te worden bijgesteld.

- Ouderen:

Omdat cefadroxil wordt uitgescheiden via de nieren dient de dosering indien nodig te worden bijgesteld zoals beschreven onder *verminderde nierfunctie*.

Wijze van toediening

De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedsel en cefadroxil kan bij de maaltijden of nuchter worden ingenomen. In geval van maagdarmsstoornissen kan cefadroxil met voedsel worden genomen.

De capsules dienen ongekauwd en met een royale hoeveelheid vloeistof te worden genomen.

Behandelingsduur

De behandeling dient 2 tot 3 dagen te worden voortgezet na vermindering van de acute klinische symptomen of na aangetoonde bacteriële eradicatie. Bij infecties veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* dient tot 10 dagen behandeling te worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de cefalosporines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van ernstige reacties op penicilline of andere bètalactamgeneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR):

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR), waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn na het op de markt brengen gemeld in verband met bètalactamantibiotica. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van huidreacties.

Als tekenen en symptomen optreden die duiden op deze reacties, dient cefadroxil onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen. Als de patiënt SJS, TEN, AGEP of DRESS heeft ontwikkeld met het gebruik van cefadroxil, mag de behandeling met cefadroxil niet opnieuw worden gestart en dient deze permanent te worden stopgezet.

- Cefadroxil dringt niet in het cerebrospinaal vocht en is niet aangewezen voor de behandeling van meningitis (zie rubriek 5.2.).
- Penicilline is de eerstelijnskeuze voor de behandeling van *Streptococcus pyogenes* en de preventie van acuut gewrichtsreuma. De gegevens voor cefadroxil zijn onvoldoende substantieel voor een profylactische behandeling.
- Omzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige allergieën of astma.
- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een niet-ernstige overgevoeligheid voor penicilline of andere niet-cefalosporine bètalactamgeneesmiddelen, dient cefadroxil met omzichtigheid te worden gebruikt omwille van mogelijke kruisallergieën (incidentie 5-10%).
- Verminderde nierfunctie. Omzichtigheid is geboden bij patiënten met verminderde nierfunctie. De dosering dient te worden bijgesteld volgens de ernst van de verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).
- Voorgeschiedenis van maagdarmsstoornissen. Cefadroxil dient met omzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van maagdarmsstoornissen, in het bijzonder colitis.
- Het optreden van diarree kan de resorptie van andere geneesmiddelen verstoren en zo leiden tot een negatief effect op hun werkzaamheid.
- Allergische reacties. Indien allergische reacties optreden dient de behandeling onmiddellijk

- te worden gestaakt (urticaria, exantheem, pruritus, bloeddrukdaling en verhoogde hartslag, ademhalingsstoornissen, collaps, enz.) en dienen de gepaste tegenmaatregelen te worden genomen (sympathicomimetica, corticosteroiden en/of antihistaminica).
- Langdurig gebruik. Vooral bij langdurig gebruik zijn frequente controles van het bloedbeeld en regelmatige lever- en nierfunctietests aanbevolen. Bij langdurige behandeling met cefadroxil kunnen superinfecties met schimmels (bv. candida) optreden.
 - In geval van ernstige en aanhoudende diarree dient antibioticagerelateerde pseudomembraneuze colitis te worden overwogen. In dit geval moet de behandeling met Cefadroxil Sandoz onmiddellijk worden gestaakt en een gepaste behandeling worden ingesteld (bv. orale vancomycine, 250 mg q.i.d.). Antiperistaltica zijn gecontra-indiceerd.
 - Ernstige, levensbedreigende infecties of infecties die een hogere dosering of herhaalde toedieningen per dag vereisen kunnen baat vinden bij parenterale cefalosporines.
 - Tijdens of na behandeling met cefadroxil kan het resultaat van de Coombs test tijdelijk positief zijn. Dit geldt ook voor Coombstesten uitgevoerd bij pasgeborenen van wie de moeder cefalosporines kreeg voor de bevalling.
 - Geforceerde diurese leidt tot een daling van de cefadroxilconcentratie in het bloed.
 - Tijdens behandeling met cefadroxil dienen urinesuikerbepalingen enzymatisch te worden uitgevoerd (bv. met teststrips) aangezien reductietesten foutief verhoogde waarden kunnen geven.
 - Cefadroxil Sandoz bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties voor concomitant gebruik

- Cefadroxil mag niet worden gecombineerd met bacteriostatische antibiotica (bv. tetracycline, erythromycine, sulfonamiden, chloramphenicol) omwille van een mogelijk antagonistisch effect.
- De behandeling met cefadroxil in combinatie met aminoglycoside antibiotica, polymyxine B, colistine of hoge doses lisdiuretica dient te worden vermeden omdat dergelijke combinaties de nefrotoxische effecten kunnen versterken.

Concomitant gebruik niet aanbevolen

- Om hemorragische complicaties te vermijden zijn bij concomitant langdurig gebruik van anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers frequente controles van de coagulatieparameters noodzakelijk.

Voorzorgsmaatregelen

- Cefadroxil bindt zich aan cholestyramine wat kan leiden tot een verminderde biologische beschikbaarheid van cefadroxil.
- De gelijktijdige toediening van probenecide vermindert de eliminatie van cefadroxil via de nieren; plasmaconcentraties van cefadroxil kunnen hierdoor verhoogd zijn wanneer het middel wordt toegediend in combinatie met probenecide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel dierstudies en klinische ervaring geen tekenen van teratogeniciteit hebben aangetoond, is

veilig gebruik tijdens de zwangerschap niet bewezen.

Borstvoeding

Cefadroxil is in lage concentraties aanwezig in de moedermelk; sensibilisatie, diarree of schimmelkolonisatie van het slijmvlies van zuigelingen zijn mogelijk.

Daarom dient cefadroxil met uiterste omzichtigheid te worden toegediend tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cefadroxil kan hoofdpijn, duizeligheid, zenuwachtigheid, slaperigheid en moeheid veroorzaken. Daardoor kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloed zijn (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens de frequentie, waarbij de volgende conventie wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bij ongeveer 6 tot 7%* van de behandelde patiënten treden bijwerkingen op.

Systeem-orgaanklasse	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$	Zeër zelden $< 1/10000$
Infecties en parasitaire aandoeningen		Klinisch beeld dat wordt veroorzaakt door groei van opportunistische kiemen (fungi) zoals vaginale mycose, spruw (zie rubriek 4.4).		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose: zeldzame gevallen tijdens langdurig gebruik, die verdwijnen na stopzetting van de behandeling.	Hemolytische anemie van immunologische oorsprong.
Immuunsysteem-aandoeningen			Serumziekteachtige reacties.	Onmiddellijke allergische reactie (anafylactische shock) (zie rubriek 4.4).
Zenuwstelsel-aandoeningen				Hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, zenuwachtigheid.
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, glossitis (zie rubriek 4.4).			Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd (kan gaan van licht tot levens-bedreigend) (zie rubriek 4.4).
Lever- en			Cholestase en	

Systeem-orgaanklasse	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10000 tot <1/1000	Zeer zelden <1/10000
galaandoeningen			idiosyncratisch leverfalen zijn gerapporteerd. Lichte stijging van serumtransaminasen (ALAT, ASAT) en alkalische fosfatase.	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, rash, allergisch exantheem, urticaria.		Angioneurotisch oedeem.	Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme zijn gerapporteerd.
Skeletspier-stelsel- en bindweefselaandoeningen			Gewrichtspijn.	
Nier- en urinewegaandoeningen			Interstitiële nefritis (zie rubriek 4.4).	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Medicamenteuze koorts.	Vermoeidheid.
Onderzoeken				Directe en indirecte positieve Coombstests (zie rubriek 4.4).

*incidentie van vermoedelijke bijwerkingen in een observationele postmarketingstudie met 904 patiënten.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Momenteel zijn nog geen klinische gegevens voor cefadroxil beschikbaar. Gezien de ervaring met andere cefalosporines zijn de volgende symptomen mogelijk: misselijkheid, hallucinaties, hyperreflexie, extrapiramidale symptomen, beneveld bewustzijn of zelfs coma en verminderde nierfunctie. Eerstehulpmaatregelen na inname van toxische doses: onmiddellijk braken opwekken of een maagspoeling uitvoeren, indien nodig hemodialyse. De water- en elektrolytenbalans controleren en indien nodig corrigeren, de nierfunctie controleren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie

ATC-code: J01DB05, Farmacotherapeutische groep: Andere antibacteriële bètalactams, eerste generatie cefalosporines.

Werkingsmechanisme

Cefadroxil is een cefalosporine voor orale toediening dat de bacteriewandsynthese remt van actief delende cellen door zich te binden aan één of meerdere penicillinebindende eiwitten. Dit resulteert in een defecte, osmotisch instabiele celwand en bacteriële cellyse.

Mechanismen van resistentie

Cefadroxil kan actief zijn tegen organismen die bepaalde types bètalactamase zoals TEM-1 produceren in lage tot matige hoeveelheden. Het wordt evenwel geïnactiveerd door bètalactamasen die efficiënt cefalosporines kunnen hydrolyseren, zoals veel van de bètalactamasen met verbreed spectrum en chromosomale cefalosporinasen zoals AmpC-type-enzymen.

Cefadroxil zal naar verwachting niet actief zijn tegen bacteriën met penicillinebindende proteïnen die een geringere affiniteit hebben voor bètalactamantibiotica. Resistentie kan ook worden gemedieerd door bacteriële ondoorlaatbaarheid of bacteriële effluxpompen, die geneesmiddelen uitpompen. In eenzelfde organisme kan meer dan één van die vier mechanismen van resistentie aanwezig zijn.

In vitro zijn orale cefalosporines van de eerste generatie minder doeltreffend op grampositieve micro-organismen dan penicilline G en penicilline V en minder actief op *H. influenzae* dan aminopenicillines.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor Cefadroxil interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

De prevalentie van resistentie kan geografisch variëren en voor de geselecteerde species is lokale informatie over resistentie noodzakelijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient specialistisch advies te worden ingewonnen indien de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel voor minstens sommige infectietypes twijfelachtig is.

Species

Species die vaak gevoelig zijn

Gram-positieve aëroben

Streptococci Groep B, C en G

Streptococcus pyogenes *

Gram-negatieve aëroben

Moraxella catarrhalis *

Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Gram-positieve aëroben

Staphylococcus aureus (methicillinegevoelig) *

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae *

Gram-negatieve aëroben

Citrobacter diversus[§]

Escherichia coli[§]

Haemophilus influenzae[§]

Klebsiella pneumoniae[§]
Klebsiella oxytoca[§]
*Proteus mirabilis**[§]

Inherent resistente organismen

Gram-positieve aëroben

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (methicillineresistent)

Staphylococcus epidermidis (methicillineresistent)

Streptococcus pneumoniae (penicillineresistent)

Gram-negatieve aëroben

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Andere species

Chlamydia spp

Mykoplasma spp

Legionella spp

* De klinische doeltreffendheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten voor goedgekeurde klinische indicaties

§ Species met natuurlijk matige gevoeligheid

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt cefadroxil nagenoeg volledig geabsorbeerd. Inname met voedsel beïnvloedt de absorptie nagenoeg niet (AUC).

Distributie

Na orale doses van 500 mg (1000 mg) worden na 1-1,3 uur piekplasmaconcentraties van ongeveer 16 (30) µg/ml bereikt. Tussen 18 en 20% cefadroxil bindt zich aan plasma-eiwitten. Cefalosporines dringen niet in het CSV en mogen niet worden gebruikt voor de behandeling van meningitis (zie rubriek 4.1)

Biotransformatie

Cefadroxil wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Cefadroxil wordt veel trager geëlimineerd dan vergelijkbare orale cefalosporines (halveringstijd: ongeveer 1,4 u tot 2,6 u) zodat de intervallen tussen de doses kunnen worden verlengd tot 12-24 u. Ongeveer 90% van de stof wordt binnen 24 uur in onveranderde vorm via de nieren geëlimineerd. Cefadroxil kan uit het organisme geëlimineerd worden via hemodialyse.

Kenmerken bij patiënten met een afgenomen creatinineklaring, een teken van een functionele nierstoornis

De eliminatie is vertraagd zodat het interval tussen de doses dient te worden verlengd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat
Microkristallijne cellulose
Titaniumdioxide (E 171)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Stuksverpakkingen van 10, 12, 14, 16, 20, 30, 40 en 100 (100 x 1) capsules
Ziekenhuisverpakkingen van 100 (10 x 10) en 1000 (100 x 10) capsules in
polyvinylchloride/polyvinylideen (PVC/PVDC)-Alu-blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE240527

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/12/2001

Datum van laatste verlenging: 08/06/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEKEURING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 11/2024