

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten
Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten
Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 250 mg cefuroxim (onder de vorm van cefuroximaxetil).

Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 500 mg cefuroxim (onder de vorm van cefuroximaxetil).

Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie
5 ml bevatten 250 mg cefuroxim (onder de vorm van 300 mg cefuroximaxetil).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 0,00203 mg natriumbenzoaat (E211).
Elke tablet bevat 0,07 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en 0,06 mg propylparahydroxybenzoaat (E216).

Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 0,00506 mg natriumbenzoaat (E211).
Elke tablet bevat 0,18 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en 0,15 mg propylparahydroxybenzoaat (E216).

Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie
Bevat 0,045 g aspartaam (E951), 2,3 g sucrose en 4,6 mg benzylalcohol (E1519) per 5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulde tablet (tablet)

250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie
Granulaat voor orale suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zinnat is geïndiceerd voor de behandeling van de hieronder genoemde infecties bij volwassenen en kinderen van 3 maanden of ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Acute streptokokkentonsillitis en –faryngitis.

- Acute bacteriële sinusitis.
- Acute otitis media.
- Acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte
- Cystitis.
- Pyelonefritis.
- Ongecompliceerde huidinfecties en infecties van de weke delen.
- Behandeling van vroege ziekte van Lyme.

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

De gebruikelijke behandelingsduur is zeven dagen (kan variëren van vijf tot tien dagen). Bij de dosis cefuroxim die wordt gekozen om een individuele infectie te behandelen, moet rekening worden gehouden met:

- De verwachte pathogenen en hun waarschijnlijke gevoeligheid voor cefuroximaxetil
- De ernst en de plaats van de infectie
- De leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt; zoals hieronder weergegeven.

De duur van de behandeling moet worden bepaald door het type infectie en de reactie van de patiënt en mag over het algemeen niet langer zijn dan aanbevolen.

Tabel 1. Volwassenen en kinderen (≥ 40 kg)

Indicatie	Dosering
Acute tonsillitis en faryngitis, acute bacteriële sinusitis	250 mg tweemaal daags
Acute otitis media	500 mg tweemaal daags
Acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte	500 mg tweemaal daags
Cystitis	250 mg tweemaal daags
Pyelonefritis	250 mg tweemaal daags
Ongecompliceerde infecties van huid en weke delen	250 mg tweemaal daags
Ziekte van Lyme	500 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen (kan variëren van 10 tot 21 dagen)

Tabel 2. Kinderen (< 40 kg) (zie ook Tabel 3 en 4)

Indicatie	Dosering
Acute tonsillitis en faryngitis	10 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Acute otitis media	15 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Acute bacteriële sinusitis	10 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Cystitis	15 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Pyelonefritis	15 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags gedurende 10 tot 14 dagen
Ongecompliceerde infecties van huid en weke delen	15 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags
Ziekte van Lyme	15 mg/kg tweemaal daags tot maximaal 250 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen (bereik van 10 tot 21 dagen)

Er is geen ervaring met het gebruik van Zinnat bij kinderen jonger dan drie maanden.

Bij zuigelingen (vanaf 3 maanden) en kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg kan het de voorkeur verdienen om de dosering aan te passen aan het gewicht.

Cefuroximaxetil tabletten en cefuroximaxetil granulaat voor orale suspensie zijn niet bio-equivalent en zijn niet onderling uitwisselbaar op basis van milligram-per-milligram (zie rubriek 5.2).

De volgende twee tabellen, ingedeeld naar lichaamsgewicht, dienen als richtlijn voor de vereenvoudigde toediening, bijvoorbeeld met maatlepel (5 ml) indien aanwezig in de verpakking van de multidosering-suspensie van 250 mg/5ml.

Tabel 3. 10 mg/kg dosering voor kinderen van 3 maanden en ouder, en een gewicht < 40 kg

Gewichtsklasse (kg)	Dosis (mg) tweemaal daags	Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)
		250 mg/5 ml
4 tot 6	40 tot 60	-
6 tot 12,5	60 tot 125	-
12,5 tot 25	125 tot 250	2,5 tot 5
Meer dan 25	250	5

Tabel 4. 15 mg/kg dosering voor kinderen van 3 maanden en ouder, en een gewicht < 40 kg

Gewichtsklasse (kg)	Dosis (mg) tweemaal daags	Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)
		250 mg/5 ml
4 tot 6	60 tot 90	-
6 tot 12	90 tot 180	2,5 tot 5
12 tot 16	180 tot 240	5
Meer dan 16	250	5

Om de therapietrouw en de accuraatheid van toediening bij zeer jonge kinderen te verbeteren, kan een doseerspuitje worden meegeleverd met de multidosisfles.

Zo nodig, kan het doseerspuitje ook worden gebruikt bij oudere kinderen (zie onderstaande doseringstabellen).

In geval van een dosering van 10 mg/kg bij gebruik van een suspensie van 250 mg/5 ml bij een kind dat “W” kg weegt, moet $(10 \times W \times 5)/250$ ml worden toegediend.

De onderstaande tabel toont enkele voorbeelden van doses die zijn berekend voor de doseerspuit voor kinderen, uitgedrukt in ml of mg, naargelang van het lichaamsgewicht van het kind in kg.

Tabel 5. Dosering van 10 mg/kg (pediatrische doseerspuit)

		Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)
Gewicht van het kind (kg)	Dosis (mg) tweemaal daags	250 mg/5 ml dosis tweemaal daags
4	40	0,8
6	60	1,2
8	80	1,6
10	100	2,0
12	120	2,4
14	140	2,8

In geval van een dosering van 15 mg/kg bij gebruik van een suspensie van 250 mg/5 ml bij een kind dat “W” kg weegt, moet $(15 \times W \times 5)/250$ ml worden toegediend.

De onderstaande tabel toont enkele voorbeelden van doses die zijn berekend voor de doseerspuit voor kinderen, uitgedrukt in ml of mg, naargelang van het lichaamsgewicht van het kind in kg.

Tabel 6. Dosering van 15 mg/kg (pediatrische doseerspuit)

		Volume gereconstitueerde suspensie per dosis (ml)
Gewicht van het kind (kg)	Dosis (mg) tweemaal daags	250 mg/5 ml dosis tweemaal daags
4	60	1,2
6	90	1,8
8	120	2,4
10	150	3,0
12	180	3,6
14	210	4,2

Verminderde nierfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van cefuroximaxetil bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn niet vastgesteld.

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met duidelijk verminderde nierfunctie wordt aanbevolen om de dosering cefuroxim te verlagen ter compensatie van de tragere uitscheiding. Cefuroxim wordt effectief verwijderd door dialyse.

Tabel 7. Aanbevolen doses voor Zinnat bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	T _{1/2} (uur)	Aanbevolen dosering
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4 - 2,4	geen dosisaanpassing nodig (standaarddosis van 125 mg tot 500 mg, tweemaal daags toegediend)

10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	standaard individuele dosis, elke 24 uur toegediend
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	standaard individuele dosis, elke 48 uur toegediend
Tijdens hemodialyse	2 - 4	Op het einde van elke dialyse moet een aanvullende individuele standaarddosis worden gegeven

Afgenomen leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met afgenomen leverfunctie. Aangezien cefuroxim voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, zal de aanwezigheid van leverdisfunctie naar verwachting geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Wijze van toediening

250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten

Oraal gebruik

Zinnat tabletten moeten na de maaltijd worden ingenomen voor een optimale absorptie.

Zinnat tabletten mogen niet worden geplet en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van patiënten die geen tabletten kunnen slikken. Bij kinderen kan Zinnat orale suspensie worden gebruikt.

250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

Oraal gebruik

Voor een optimale absorptie moet cefuroximaxetil suspensie met voedsel worden ingenomen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Afhankelijk van de dosering zijn er andere presentaties beschikbaar.

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 bèta-lactamantibiotica (penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Speciale zorg is vereist bij patiënten die een allergische reactie hebben ervaren op penicilline of andere bèta-lactamantibiotica, want er bestaat een kans op kruisgevoeligheid. Net zoals bij alle bèta-lactamantibiotica, zijn ernstige en occasioneel 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 gestopt en moeten gepaste noodmaatregelen worden genomen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet worden vastgesteld of de patiënt een geschiedenis heeft van ernstige overgevoeligheidsreacties voor cefuroxim, voor andere encefalosporines of voor elke andere vorm van bèta-lactammiddelen. Men moet voorzichtig zijn wanneer cefuroxim wordt toegediend aan patiënten met een geschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid tegen bèta-lactam middelen.

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 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.

Jarisch-Herxheimerreactie

De Jarisch-Herxheimerreactie is gemeld na gebruik van cefuroximaxetil voor de behandeling van de ziekte van Lyme. Deze reactie is het directe gevolg van de bactericide activiteit van cefuroximaxetil op de bacterie verantwoordelijk voor de ziekte van Lyme, de spirocheet *Borrelia burgdorferi*. Patiënten moeten worden gerustgesteld dat dit een veel voorkomend en gewoonlijk zichzelf limiterende reactie is van een antibioticabehandeling op de ziekte van Lyme (zie rubriek 4.8).

Overmatige groei van ongevoelige micro-organismen

Net zoals bij andere antibiotica kan het gebruik van cefuroximaxetil leiden tot overmatige groei van *Candida*. Langdurig gebruik kan tevens leiden tot overmatige groei van andere ongevoelige micro-organismen (bijvoorbeeld enterokokken en *Clostridioides difficile*), waarvoor onderbreking van de behandeling wellicht noodzakelijk is (zie rubriek 4.8).

Pseudomembraneuze colitis in samenhang met antibacteriële middelen is voor bijna alle antibacteriële middelen gemeld, inclusief cefuroxim, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Deze diagnose moet worden overwogen bij patiënten met diarree tijdens of na het gebruik van cefuroxim (zie rubriek 4.8). De stopzetting 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 (zie rubriek 4.8).

Verstoring van diagnostische tests

Het gebruik van cefuroxim is in verband gebracht met de ontwikkeling van een positieve coombstest, hetgeen kan leiden tot interferentie van bloedcompatibiliteitstesten (zie rubriek 4.8).

Omdat er zich bij een ferricyanidetest een vals-negatief resultaat kan voordoen, wordt aanbevolen dat ofwel de glucose-oxidasemethode ofwel de hexokinasmethode wordt toegepast voor de bepaling van de bloed/plasmaglucosespiegels bij patiënten die cefuroximaxetil krijgen.

Belangrijke informatie betreffende hulpstoffen

250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten

Dit geneesmiddel bevat 0,00203 mg natriumbenzoaat in elke tablet van 250 mg.

Dit geneesmiddel bevat 0,00506 mg natriumbenzoaat in elke tablet van 500 mg.

Zinnat tabletten bevatten parabenen (methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216)) die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

Bij de behandeling van diabetische patiënten moet er rekening worden gehouden met het suikergehalte van cefuroximaxetilsuspensie en moet er relevant advies worden geboden.

Bevat 0,045 g aspartaam (E951) per dosis van 5 ml. Aspartaam is een bron van fenylalanine en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie.

Bevat 2,3 g sucrose per dosis van 5 ml. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bevat 4,6 mg benzylalcohol (E1519) per dosis van 5 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis, of bij patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose). Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid worden gebruikt en alleen indien nodig, vooral bij personen met lever- of nierfunctiestoornissen vanwege het risico op accumulatie. Bovendien moet het gebruik van cefuroximacetilsuspensie gedurende meer dan een week bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar) worden vermeden, tenzij dit klinisch noodzakelijk is vanwege het risico op accumulatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de zuurtegraad in de maag verminderen, kunnen leiden tot een lagere biologische beschikbaarheid van cefuroximacetil dan in nuchtere toestand en kunnen ertoe leiden dat het effect van verhoogde absorptie na voedselinname teniet wordt gedaan.

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van probenecide leidt tot een significante verhoging van de piekconcentratie, het oppervlak onder de serumconcentratietijdcurve en de eliminatiehalfwaardetijd van cefuroxim.

Gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan leiden tot verhoogde INR (“International Normalized Ratio”).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cefuroxim bij zwangere vrouwen. Uit onderzoeken bij proefdieren zijn geen schadelijke effecten gebleken op de zwangerschap, op de embryonale of foetale ontwikkeling, op de partus of postnatale ontwikkeling. Zinnat mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het therapeutisch voordeel zwaarder weegt dan het risico.

Borstvoeding

Cefuroxim wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Er worden geen bijwerkingen bij therapeutische doses verwacht, hoewel een risico op diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen niet kan worden uitgesloten. Het is mogelijk dat de borstvoeding moet worden gestaakt als gevolg van deze effecten. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisatie. Cefuroxim mag alleen tijdens de borstvoeding worden gebruikt na een baten/risico afweging door de behandelende arts.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van cefuroximacetil op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit voortplantingsonderzoeken bij proefdieren 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 op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien dit geneesmiddel echter duizeligheid kan veroorzaken, moeten patiënten worden gewaarschuwd om voorzichtig te zijn als zij rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn overmatige groei van *Candida*, eosinofilie, hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen en tijdelijke verhoging van de leverenzymen.

De aan onderstaande bijwerkingen toegekende frequentie categorieën zijn schattingen, want voor de meeste bijwerkingen zijn er geen geschikte gegevens (bijvoorbeeld uit placebogecontroleerde onderzoeken) beschikbaar voor het berekenen van de incidentie. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen waarmee cefuroximaxetil gepaard gaat, variëren, volgens de indicatie.

Er zijn gegevens uit grootschalige 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 postmarketing gegevens en berusten veeleer op een meldingspercentage dan op de ware frequentie. Er waren geen placebogecontroleerde onderzoeksgegevens beschikbaar. Daar waar incidenties zijn berekend uit klinische onderzoeksgegevens, zijn deze gebaseerd op geneesmiddelgerelateerde (door de onderzoeker beoordeelde) gegevens. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Hieronder staan behandelingsgerelateerde bijwerkingen van alle graden vermeld, ingedeeld naar de 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>	overmatige groei van <i>Candida</i>		overmatige groei van <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	eosinofilie	positieve coombstest, trombocytopenie, leukopenie (soms uitgesproken)	hemolytische anemie
<u>Hartaandoeningen</u>			Kounis-syndroom
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>			geneesmiddelkoorts, serumziekte, anafylaxie, jarisch-herxheimer reactie
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	hoofdpijn, duizeligheid		
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	diarree, misselijkheid, buikpijn	braken	pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	tijdelijke verhoging van leverenzymwaarden		geelzucht (overwegend cholestatische), hepatitis
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		huiduitslag	urticaria, pruritus, erythema multiforme, stevens-johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (exanthemateuze necrolyse) (zie <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>), angio-oedeem, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<p><i>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</i></p> <p>Cefalosporinen zijn als klasse geneigd te absorberen aan het oppervlak van rode bloedcelmembranen en reageren met antilichamen die tegen het geneesmiddel zijn gericht, hetgeen leidt tot een positieve coombstest (met mogelijke interferentie van bloedcompatibiliteitstesten) en zeer zelden hemolytische anemie.</p> <p>Er zijn tijdelijke verhogingen in de serumleverenzymen waargenomen die meestal reversibel zijn.</p>			

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel voor cefuroximaxetil 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

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot neurologische gevolgen waaronder encefalopathie, convulsies en coma. Symptomen van overdosering kunnen zich voordoen als de dosis niet op correcte wijze wordt verlaagd bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De serumspiegels van cefuroxim kunnen worden verlaagd door hemodialyse en peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tweedegeneratie cefalosporinen, ATC-code: J01DC02.

Werkingsmechanisme

Cefuroximaxetil wordt door esterase-enzymen gehydrolyseerd tot het actieve antibioticum cefuroxim. Cefuroxim remt de synthese van bacteriële celwanden na hechting aan penicillinebindende eiwitten (PBPs). Dit leidt tot een onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycan), 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 bèta-lactamasen; waaronder (maar niet beperkt tot) breedspectrum bèta-lactamasen (ESBLs), en AmpC-enzymen, die opgewekt of stabiel gereactiveerd kunnen zijn in bepaalde aerobe gramnegatieve bacteriesoorten;
- verminderde affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor cefuroxim;
- impermeabiliteit van het buitenste membraan, hetgeen de toegankelijkheid beperkt van cefuroxim tot penicillinebindende eiwitten in gramnegatieve 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 penicillines, een verminderde gevoeligheid of weerstand tegen cefuroxim vertonen.

Breekpunten cefuroximaxetil

De breekpunten voor de minimale inhiberende concentratie (MIC) die zijn vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) versie 13, geldig vanaf 01 januari 2023, zijn:

Micro-organisme	Breekpunten (mg/l)	
	<u>S</u> ≤	<u>R</u> >
<i>Enterobacteriales</i> ^{1,2}	8	8

<i>Staphylococcus</i> spp.	Opmerking ³	Opmerking ³
<i>Streptococcus</i> groepen A,B,C en G	Opmerking ⁴	Opmerking ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4
<p>¹ De cefalosporinebreekpunten voor <i>Enterobacteriales</i> zullen alle klinisch relevante resistentiemechanismen detecteren (inclusief ESBL en door plasmide overgedragen AmpC). Sommige isolaten die bèta-lactamasen produceren, zijn gevoelig voor derde- of vierdegeneratie cefalosporinen met deze breekpunten en moeten worden gemeld zoals ze worden getest, d.w.z. de aan- of afwezigheid van een ESBL heeft op zich geen invloed op de indeling van gevoeligheid. De detectie en karakterisering van ESBL is aanbevolen voor volksgezondheids- en infectiebestrijdingsdoeleinden.</p> <p>² Uitsluitend ongecompliceerde urineweginfecties (UTI), <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. (behalve <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. en <i>P. mirabilis</i>.</p> <p>³ Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid van de gevoeligheid voor cefoxitin; dat geldt niet voor cefixime, ceftazidime, ceftazidime-avibactam, ceftibuten en ceftolozane-tazobactam, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt bij stafylokokkeninfecties. Voor middelen die oraal worden toegediend, moet ervoor worden gezorgd dat er voldoende blootstelling op de plaats van de infectie wordt bereikt. Als cefotaxim en ceftriaxon zijn gemeld voor methicilline-gevoelige stafylokokken, moeten deze worden gerapporteerd als "Gevoelig, verhoogde blootstelling" (I). Sommige methicilline-resistente <i>S. aureus</i> zijn gevoelig voor ceftaroline en ceftobiprole.</p> <p>⁴ De gevoeligheid van streptokokkengroepen A, B, C en G voor cefalosporines wordt afgeleid van de benzylpenicillinegevoeligheid.</p>		

S=gevoelig, standaard doseringsregime; I=gevoelig, verhoogde blootstelling; R=resistent

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de loop der tijd wijzigen voor de betreffende soorten en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van cefuroximaxetil 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>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline gevoelig)* <i>Coagulase-negatieve stafylokokken</i> (methicilline gevoelig) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochetten:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Micro-organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (behalve <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp.
<u>Grampositieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Inherent resistente micro-organismen
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gramnegatieve 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt cefuroximaxetil uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en snel gehydrolyseerd in het darmslijmvlies en het bloed waarbij cefuroximin in de circulatie vrijkomt. Optimale absorptie doet zich voor na inname kort na de maaltijd.

Na toediening van tabletten cefuroximaxetil treden piekserumspiegels op (2,1 mcg/ml voor een dosis van 125 mg, 4,1 mcg/ml voor een dosis van 250 mg, 7,0 mcg/ml voor een dosis van 500 mg en 13,6 mcg/ml voor een dosis van 1000 mg) circa 2 tot 3 uur na dosering indien ingenomen met voedsel. De absorptiesnelheid van cefuroxim uit de suspensie is lager dan die uit tabletten, met als gevolg latere, lagere piekserumspiegels en verlaagde systemische biologische beschikbaarheid (4 tot 17% lager). Cefuroximaxetil orale suspensie was niet biologisch equivalent aan cefuroximaxetil tabletten bij tests

bij gezonde volwassenen en is daarom niet onderling uitwisselbaar op milligram-per-milligram basis (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van cefuroxim verloopt lineair over het orale doseringsbereik van 125 tot 1000 mg. Bij herhaalde orale doses van 250 tot 500 mg was er geen sprake van accumulatie van cefuroxim.

Distributie

De eiwitbinding bedroeg 33 tot 50%, afhankelijk van de gebruikte methodologie. Na toediening van een enkelvoudige dosis cefuroximaxetil 500 mg tablet aan 12 gezonde vrijwilligers bedroeg het schijnbare distributievolume 50 liter (CV%=28%). Concentraties cefuroxim boven de minimale inhiberende concentratie voor de normaal voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in amandelen, sinusweefsels, bronchusslijmvliezen, bot, pleuravocht, gewrichtsvocht, synoviaal vocht, interstitieel vocht, gal, sputum en oogkamervocht. Cefuroxim gaat door de bloed-hersenbarrière wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn.

Biotransformatie

Cefuroxim wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

De serumhalfwaardetijd ligt tussen 1 en 1,5 uur. Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De nierklaring ligt tussen 125 en 148 ml/min/1,73 m².

Bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht

Er zijn geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cefuroxim tussen mannen en vrouwen.

Ouderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig bij oudere patiënten met normale nierfunctie bij doseringen tot het normale maximum van 1 g per dag. Aangezien bij oudere patiënten de nierfunctie waarschijnlijk is afgenomen, moet de dosis worden aangepast in overeenstemming met de nierfunctie bij ouderen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Bij oudere zuigelingen (>3 maanden) en bij kinderen is de farmacokinetiek van cefuroxim vergelijkbaar met die van volwassenen.

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gebruik van cefuroximaxetil bij kinderen jonger dan drie maanden.

Verminderde nierfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van cefuroximaxetil bij patiënten met nierfalen zijn niet vastgesteld. 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} < 30 ml/minuut) aanbevolen om de dosering cefuroxim te verlagen ter compensatie van de tragere uitscheiding (zie rubriek 4.2). Cefuroxim wordt effectief verwijderd door dialyse.

Afgenomen leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een afgenomen leverfunctie. Aangezien cefuroxim voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, zal de aanwezigheid van een afgenomen leverfunctie naar verwachting geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

Zinnat tabletten:

Microkristallijne cellulose

Natriumlaurylsulfaat

Natriumcroscarmellose

Geharde plantaardige olie

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Hypromellose

Propyleenglycol

Methylparahydroxybenzoaat (E218)

Propylparahydroxybenzoaat (E216)

Opaspray wit M-1-7120J [bevat titaniumdioxide (E171) en natriumbenzoaat (E211)]

Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie:

Aspartaam (E951)

Xanthaangom

Kaliumacesulfam (E950)

Povidon K30

Stearinezuur

Sacharose

Tutti frutti aroma (bevat benzylalcohol (E1519))

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is melding gemaakt van een positieve coombstest tijdens behandeling met cefalosporines – dat fenomeen kan interfereren met kruistests van bloed.

6.3 Houdbaarheid

Zinnat tabletten
36 maanden

Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie
De houdbaarheid van niet-gereconstitueerde Zinnat drank vanaf de datum van productie bedraagt 24 maanden. Als de gereconstitueerde suspensie bewaard wordt bij 2 tot 8°C, is ze tot 10 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Cefuroximaxetil tabletten in folie-blisterverpakkingen:
Bewaren beneden 30 °C.

Zinnat 250 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie:
Bewaren beneden 30 °C.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van de Zinnat-drink, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten

Aluminiumfolie-blisterverpakking met een afsluiting van aluminium.
Verpakkingsgrootte: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 24 en 50.

Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

Multidoseringsflessen:

Zinnat Drink wordt geleverd als droge, witte tot gebroken witte granules met een tutti-fruttismaak. Bij reconstitutie volgens de aanwijzingen levert het het equivalent op van 250 mg cefuroxim (als cefuroximaxetil) per 5 ml drank.

Het wordt geleverd in flessen van amberkleurig Ph. Eur. type III-glas met een met inductiewarmte verzegelde afsluiting die 50 ml, 60 ml, 70 ml of 100 ml bevatten van de drank met 250 mg/5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

250 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie

Instructies voor reconstitutie/toediening

De fles moet krachtig worden geschud voordat het geneesmiddel wordt ingenomen.

De bereide suspensie kan, indien in de koelkast bewaard tussen 2 en 8°C, tot tien dagen worden bewaard.

Indien gewenst, kan Zinnat suspensie uit multidoseringflessen verder worden verdund in koude vruchtensappen of melkdranken. De suspensie moet dan onmiddellijk worden ingenomen.

Houd er rekening mee dat de tijd die nodig is om Zinnat-suspensie te bereiden vóór toediening van de eerste dosis meer dan een uur zal duren. Dit is inclusief de tijd die de suspensie nodig heeft om in de koelkast te “bezinken”.

1. Schud de fles om de inhoud los te maken. Alle korrels moeten vrij bewegen in de fles. Verwijder de dop van de fles en het hittezegel. Als de laatstgenoemde beschadigd is of ontbreekt, moet het product naar de apotheker worden teruggebracht.
2. Voeg de totale hoeveelheid koud water toe tot de volumestreek op de bijgevoegde maatbeker. Indien het water vooraf gekookt heeft, moet het afkoelen tot kamertemperatuur voor u het toevoegt. Meng Zinnat granulaat voor orale suspensie niet met hete of warme vloeistoffen. U moet koud water gebruiken om te voorkomen dat de suspensie te dik wordt.
3. Giet de totale hoeveelheid koud water in de fles. Draai de dop weer op de fles. Zorg dat de fles rechtop staat, zodat de korrels het water volledig kunnen opzuigen; dit duurt ongeveer één minuut.
4. Keer de fles om en schud goed (gedurende minstens 15 seconden) tot alle korrels met het water zijn vermengd.
5. Zet de fles rechtop en schud goed gedurende minstens 1 minuut, totdat alle korrels met het water zijn vermengd.

Bewaar de Zinnat-suspensie meteen in de koelkast tussen 2 en 8°C (niet in de diepvriezer) en laat ze minstens één uur rusten voor u de eerste dosis inneemt. De bereide suspensie moet te allen tijde in de koelkast worden bewaard; indien in de koelkast bewaard tussen 2 en 8°C, kan de bereide suspensie tot tien dagen worden bewaard.

Schud de fles altijd goed voor u het geneesmiddel inneemt. Voor de toediening van elke dosis wordt een doseerspuit meegeleverd.

Aanwijzingen voor gebruik van de doseerspuit

1. Verwijder de flesdop en plaats de spuitkraag in de hals van de fles. Druk deze volledig omlaag totdat de kraag stevig rond de hals zit. Keer de fles en spuit om.
2. Trek de zuiger in de romp van de spuit omhoog totdat de rand van de romp op één lijn ligt met het teken op de zuiger dat overeenkomt met de benodigde dosis.
3. Zet de fles en de spuit weer rechtop. Houd de spuit en de zuiger vast om ervoor te zorgen dat de zuiger niet beweegt en verwijder de spuit uit de fles, waarbij de kunststof kraag op de fleshals achterblijft.
4. Laat de patiënt rechtop zitten, plaats het uiteinde van de spuit vooraan in de mond van de patiënt en richt op de binnenkant van de wang.
5. Druk de zuiger van de spuit langzaam omlaag zodat het geneesmiddel vrijkomt zonder verslikking te veroorzaken. Spuit het geneesmiddel NIET in een sterke straal naar buiten.
6. Plaats na het toedienen van de dosis de dop terug zonder de kunststof kraag te verwijderen. Demonteer de spuit en was deze grondig met schoon water. Laat de zuiger en de romp van de spuit aan de lucht drogen.

De gereconstitueerde suspensie of het granulaat mogen niet met warme vloeistoffen worden vermengd.

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

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

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

Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten

BE 151121

Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten
Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

BE 154585
BE 198195

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Zinnat 250 mg filmomhulde tabletten	22/3/1990
Zinnat 500 mg filmomhulde tabletten	29/5/1991
Zinnat 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie	23/12/1998

Datum van laatste verlenging: 14/10/2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023