

SAMENVATTING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duracef 250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

Duracef 500 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Duracef 250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: cefadroxil monohydraat (= 85,71 mg anhydrisch cefadroxil per gram poeder)

Duracef 500 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: cefadroxil monohydraat (= 171,42 mg anhydrisch cefadroxil per gram poeder)

Hulpstoffen met een bekend effect:

Een bereide suspensie van Duracef 250 mg/5 ml bevat:

- 2433,7 mg sucrose per 5 ml.
- 4,5 mg natriumbenzoaat per 5 ml overeenkomend met 0,9 mg/ml.

Een bereide suspensie van Duracef 500 mg/5 ml bevat:

- 2185,75 mg sucrose per 5 ml.
- 4 mg natriumbenzoaat per 5 ml overeenkomend met 0,8 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Duracef 250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

Duracef 500 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefadroxil is aangewezen voor de behandeling van de volgende infecties wanneer deze worden veroorzaakt door gevoelige kiemen:

Infecties van de luchtwegen: Amandelontsteking, bacteriële faryngitis, sinusitis, laryngitis.

Penicilline is het middel bij uitstek voor de behandeling van infecties door beta-hemolytische streptokokken van groep A en voor de preventie van gewrichtsreuma. Substantiële studies over de doeltreffendheid van cefadroxil in deze profylaxe zijn tot dusver niet beschikbaar.

Infecties van de huid en de weke weefsels : Lymphangitis, abces, cellulitis, decubituswonden, mastitis, furunculose, erysipelas.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Studies hebben aangetoond dat Duracef kan worden toegediend in twee innamen per dag.

Bij de behandeling van de streptokokkenfaryngitis van groep A mag cefadroxil worden toegediend in een eenmalige dagdosis.* (zie onderstaande tabel)

Deze dagelijkse inname in één enkele dosis kan de oorzaak zijn van meer frequente en/of meer intense gastro-intestinale bijwerkingen dan het geval is bij inname van verschillende deeldosissen per dag.

Volwassenen

De gebruikelijke gemiddelde posologie voor volwassenen bedraagt 2 g per dag voor gewone infecties. Deze kan worden verhoogd naargelang de ernst van de infectie. Ze kan worden verminderd tot 1 g per dag in een éénmalige dagdosis gedurende 10 dagen bij streptokokkenfaryngitis.

Pediatrische patiënten

De normale dagdosis bedraagt 30 mg/kg/dag. De dosis kan verhoogd worden tot 100 mg/kg/dag wanneer de ernst van de infectie dit vereist.

Gewicht in kg	250 mg/5 ml		500 mg/5 ml	
	's ochtends	's avonds	's ochtends	's avonds
9	2,5 ml	2,5 ml	-	-
14	5 ml	5 ml	-	-
	* 5 ml 1x/dag 10 ml 1x/dag			
18	-	-	2,5 ml	2,5 ml
22	-	-	5 ml	5 ml
			* 5 ml 1x/dag 10 ml 1x/dag	

De behandeling moet worden voortgezet tot aangetoond is dat de bacteriën zijn uitgeroeid.

Een behandeling van minimaal 10 dagen wordt aanbevolen voor elke infectie door beta-hemolytische streptokokken van groep A. Penicilline is het aangewezen middel voor infecties door beta-hemolytische streptokokken A en voor de preventie van gewrichtsreuma. Substantiële studies over de doeltreffendheid van cefadroxil in deze profylaxe zijn tot dusver niet beschikbaar.

In geval van ernstige infecties met levensgevaar of met de noodzaak van hogere dosissen of van een meer frequente toediening, moet een behandeling met injecteerbare cefalosporines of met andere antibiotica worden overwogen. Cefalosporines diffunderen in zeer geringe mate in het cerebrospinale vocht. Zij zijn niet aangewezen voor de behandeling van meningitis, zelfs niet met gevoelige kiemen.

Nierinsufficiëntie

Voor volwassenen wordt een startdosis van 1000 mg cefadroxil aangeraden en een onderhoudsdosis van 500 mg, met tijdsintervallen afhankelijk van de creatinineklaring.

<u>Creatinineklaring</u>	<u>Interval tussen elke inname van 1 g</u>
25 tot 50 ml/min.	12 uur
10 tot 25 ml/min.	24 uur
0 tot 10 ml/min.	36 uur

Patiënten met een creatinineklaring van meer dan 50 ml/min/1,73 m² mogen behandeld worden alsof ze een normale nierfunctie hebben.

Hemodialyse maakt de eliminatie mogelijk van ongeveer 63 % van een dosis van 1 g cefadroxil na 6 tot 8 uur hemodialyse. De eliminatie-halfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur tijdens de dialyse.

Wijze van toediening:

Duracef moet oraal worden toegediend in de vorm van een suspensie. Duracef is stabiel in een zuur milieu en kan worden toegediend zonder rekening te houden met de maaltijden.

In geval van gastro-intestinale stoornissen, die sporadisch werden gemeld, kan toediening met de maaltijd tot een betere tolerantie leiden.

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met een bekende allergie voor antibiotica van de cefalosporinegroep.

Bij bepaalde patiënten komt een kruisallergie voor tussen de antibiotica van de penicillinegroep en deze van de cefalosporinegroep.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die eerder allergische reacties op penicilline hebben vertoond, moet Duracef met omzichtigheid worden gebruikt. Er werd aangetoond dat er een kruisallergie bestaat tussen penicilline en cefalosporines in 2 tot 16,5 % van de gevallen. Het risico op allergische reacties is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of allergische diathese.

In geval van allergische reactie op cefadroxil wordt de behandeling gestaakt en krijgt de patiënt een geschikte behandeling met vasopressoren, corticoïden en/of antihistaminica.

Er werden gevallen van pseudomembraneuze colitis gemeld voor bijna alle antibacteriële middelen en de intensiteit ervan kan variëren van mild tot mogelijk dodelijk. Bijgevolg is het belangrijk om rekening te houden met deze diagnose bij patiënten die last hebben van diarree na de toediening van antibacteriële middelen. Als de diagnose colitis gesteld is, moeten therapeutische maatregelen genomen worden.

De behandeling moet onderbroken worden bij diarree omdat dit kan wijzen op een pseudomembraneuze colitis.

Bij langdurig gebruik van cefadroxil kan door resistente kiemen een superinfectie veroorzaakt worden. Het is van essentieel belang dat de patiënt van dichtbij opgevolgd wordt. Bij een superinfectie tijdens de behandeling moeten gepaste maatregelen genomen worden.

Bij patiënten waarbij een wijziging in de nierfunctie wordt vastgesteld, moet de dosis worden aangepast. Patiënten met een bekende of vermoedelijke nierinsufficiëntie moeten nauwgezet klinisch geobserveerd worden en er moeten geschikte laboratoriumtests uitgevoerd worden voor en na de therapie.

Bij patiënten met gastro-intestinale aandoeningen, en vooral in geval van colitis, moeten antibiotica met breed-spectrum met voorzichtigheid worden voorgeschreven.

Tijdens een behandeling met cefadroxil kan een positieve Coombs-test worden vastgesteld, hoewel dit zeer zeldzaam is. In hematologische studies of kruisproeven met het oog op een transfusie tijdens dewelke antiglobulinetests uitgevoerd werden of in de Coombs-test bij pasgeborenen waarvan de moeder antibiotica met cefalosporines gekregen heeft voor de bevalling, is het positieve resultaat op de Coombs-test mogelijk te wijten aan dit geneesmiddel.

Duracef 250 mg/5 ml en Duracef 500 mg/5 ml bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Duracef 250 mg/5 ml en Duracef 500 mg/5 ml bevatten natriumbenzoaat. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Duracef 250 mg/5 ml bevat minder dan 1 mmol natrium (0,72 mg) per 5 ml gereconstitueerde suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Duracef 500 mg/5 ml bevat minder dan 1 mmol natrium (0,64 mg) per 5 ml gereconstitueerde suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gelijktijdige toediening van lisdiuretica (furosemide, bumetanide) kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen.

Met bepaalde reactiva (Benedict, Fehling, Clinitest *) kunnen valse glycosuriesymptomen optreden.

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.

In bijzondere klinische toestanden mag cefadroxil gelijktijdig worden ingenomen met aminosiden maar daardoor kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen.

Sommige cefalosporines kunnen de werking van coumarine-anticoagulantia versterken. Er werd geen enkele interactie van dit type gemeld bij het gebruik van cefadroxil.

De molecule bevat geen methylthiotetrazolestructuur, welke verantwoordelijk is voor het hypoprothrombinemierend effect van deze cefalosporines.

Als voorzorg bij langdurig gebruik wordt een bijkomende meting van het prothrombinegehalte aanbevolen bij patiënten die anticoagulantia innemen.

Gelijktijdig genomen bacteriostatische antibiotica kunnen de werking van beta-lactamines remmen.

Er werd een mogelijk verminderde doeltreffendheid van orale contraceptiva bij gelijktijdig gebruik van antibiotica gemeld.

* = gedeponeerd handelsmerk van Bayer

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Bij zwangere vrouwen werd de schadeloosheid van cefadroxil niet vastgesteld. In studies bij diverse diersoorten werd evenwel geen teratogene of foetotoxische activiteit waargenomen. Omdat studies bij dieren niet altijd het resultaat bij mensen kunnen voorspellen, mag het geneesmiddel tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als dat echt nodig is.

Borstvoeding:

Cefadroxil wordt met de moedermelk uitgescheiden. Dit geneesmiddel moet met omzichtigheid gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die geobserveerd werden bij cefadroxil zijn gelijkaardig aan degene van andere cefalosporines

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen weergegeven die momenteel vermeld staan in de samenvatting van de productkenmerken. De lijst wordt gegeven per klasse van orgaansystemen, per voorkeursterm volgens MedDRA en volgens frequentie, met behulp van de volgende frequentiecategorieën: 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 onbepaalde frequentie (kan niet ingeschat worden op basis van de beschikbare gegevens).

Klasse van orgaansystemen	Frequentie	MedDRA-term
<i>Infecties en infestaties</i>	Zelden	Vaginale infectie
	Onbepaalde frequentie	Genitale candidose
<i>Hematologische aandoeningen en aandoeningen van het lymfesysteem</i>	Onbepaalde frequentie	Agranulocytose, neutropenie en trombocytopenie
<i>Aandoeningen van het immuunsysteem</i>	Onbepaalde frequentie	Anafylactische reactie, angioneurotisch* oedeem, overgevoeligheid*, serumziekte

<i>Gastro-intestinale aandoeningen</i>	Frequent	Diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken
	Onbepaalde frequentie	pseudomembraneuze colitis
<i>Hepatobiliaire aandoeningen</i>	Onbepaalde frequentie	Leverinsufficiëntie, cholestase en afwijkende leverfunctie
<i>Huid- en subcutane weefselaandoeningen</i>	Zelden	Urticaria*, huiduitslag*, pruritus*
	Onbepaalde frequentie	Syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme; toxische epidermale necrolyse
<i>Musculo-skeletale en systemische aandoeningen</i>	Onbepaalde frequentie	Gewrichtspijn
<i>Aandoeningen van de voortplantingsorganen en borsten</i>	Onbepaalde frequentie	Genitale pruritus
<i>Algemene problemen en afwijkingen op de toedieningsplaats</i>	Frequent	Pyrexie
<i>Onderzoeken</i>	Onbepaalde frequentie	Stijging van de transaminasen

*) Deze reacties verdwijnen gewoonlijk na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel

Eosinofilie, leucopenie, een rechtstreekse en onrechtstreekse foutpositieve Coombs-reactie, buikproblemen, duizeligheid en hoofdpijn kunnen optreden.

Er werden enkele zeldzame gevallen van hemolytische anemie van immunologische oorsprong gemeld tijdens het gebruik van cefalosporines. Tijdens de behandeling met cefadroxil werd een geval geobserveerd bij een patiënt met antecedenten van een bevestigde allergie voor penicilline; het resultaat van de Coombs-test was positief en er waren anti-erythrocyten antistoffen aanwezig.

Nierproblemen

Antibiotica wordt langs de nieren uitgescheiden. Dit kan een impact hebben op de nierfunctie indien deze vooraf al ernstig aangetast is.

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

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03

1210 BRUSSEL

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan de ongewenste effecten vergroten, vooral bij patiënten met gastro intestinale stoornissen.

Urgentiemaatregelen

Er bestaat geen antidotum en de behandeling moet symptomatisch zijn.

Bij een absorptie van hoeveelheden van meer dan 250 mg/kg wordt aanbevolen de maag te ledigen (braken opwekken of maagspoeling).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ANTIBIOTICA, ATC-code: J01DB05

Werkingsmechanisme

Cefadroxil is een cefalosporine die oraal toegediend wordt en de synthese van de bacteriewand van actieve mitotische cellen inhibeert door zich te binden met een of meerdere penicillinebindende proteïnes. Dit leidt tot de vorming van een defecte celwand die osmotisch instabiel is en tot de afbraak van bacteriecellen.

Verhouding FK/FD

De antibacteriële activiteit is afhankelijk van de tijd gedurende dewelke de vrije concentratie in serum de MIC overschrijdt.

Weerstandmechanisme

Cefadroxil kan inwerken op organismen die bepaalde types van beta-lactamase (penicillinase), bijvoorbeeld TEM-1, produceren in kleine tot matige hoeveelheden. Het wordt evenwel gedeactiveerd door de beta-lactamases die cefalosporines, zoals talrijke breedspectrum beta-lactamases en chromosomale cefalosporines, bijvoorbeeld de enzymen van het type AmpC, op doeltreffende wijze kunnen hydrolyseren.

Men kan niet verwachten dat cefadroxil actief is tegen bacteriën met penicillinebindende proteïnes die een beperkte overeenkomst hebben met penicillinases. De weerstand kan ook tot stand worden gebracht door de ondoorlatendheid voor bacteriën of pompen met bacteriële efflux. Er kan meer dan een van deze vier weerstandsmechanismen aanwezig zijn binnen eenzelfde organisme.

In vitro zijn orale cefalosporines van de eerste generatie minder actief dan penicilline G en V tegen Gram-positieve micro-organismen en minder actief dan aminopenicillines tegen H influenza.

Specifieke kenmerken

De klinische breekpunten om gevoelige pathogene agentia (S) en resistente pathogene agentia (R) **van elkaar te onderscheiden** zijn volgens EUCAST (25/05/2009, versie 2.0):

- *Enterobacteriaceae*: $S \leq 16 \text{ mg/l}$; $R > 16 \text{ mg/l}$ – Uitsluitend voor niet-gecompliceerde urine-infecties;
- *Staphylococcus*: De gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporines is lager dan de gevoeligheid voor methicilline;
- *Streptococcus A, B, C, G*: De gevoeligheid van de groepen streptokokken A, B, C en G kan lager zijn dan hun gevoeligheid voor benzylpenicilline.

Gevoeligheid

De prevalentie van de verworven weerstand kan geografisch en doorheen de tijd variëren voor bepaalde soorten en lokale informatie over de weerstand is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet de mening van een specialist gevraagd worden als de lokale prevalentie van de weerstand zodanig is dat het nut van het middel minstens bij bepaalde types infectie twijfelachtig is.

In tabel 1 wordt informatie gegeven over de bekende gevoeligheid van cefadroxil.

Tabel 1

<u>Soorten die vaak gevoelig zijn</u>
<u>Gram-positieve aërobe bacteriën</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (gevoelig voor methicilline) <i>Streptococci</i> Groepen B, C en G <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gram-negatieve aërobe bacteriën</u> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Soorten waarvan de verworven weerstand problematisch kan zijn</u>
<u>Gram-negatieve aërobe bacteriën</u> <i>Citrobacter diversus</i> <i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>
<u>Inherent bestendige soorten</u>
<u>Gram-positieve aërobe bacteriën</u> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (resistent voor methicilline) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (resistent voor methicilline) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (resistent voor penicilline)
<u>Gram-negatieve aërobe bacteriën</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Morganella morganii P. vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>

5.2 Farmacokinetische gegevens

Duracef is stabiel in een zuur milieu en wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Na het innemen van één enkele dosis van 500 mg en van 1.000 mg bedraagt de gemiddelde maximumconcentratie respectievelijk 16 mcg en 28 mcg/ml. Het absorptiepercentage is van de orde van 90 %. De absorptie wordt niet gewijzigd bij het innemen van voedsel.

Het gemiddelde serumgehalte aan cefadroxil daalt onder de 2 mcg/ml na 6 tot 8 uren. Meer dan 90% van de substantie wordt binnen de 24 uur na toediening ongewijzigd in de urine afgescheiden.

De tabel toont de gemiddelde serumconcentraties (in mcg/ml) in functie van de tijd na een orale toediening bij de mens :

Dosis	1 u	1u40	2 u	4 u	6 u	8 u
500 mg	9,5	-	10,3	4,7	1,4	-
1000 mg	-	33,0	14,77	-	5,4	2,1

Distributie

De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur en circa 20 % cefadroxil is reversibel gebonden aan serumeiwitten.

Weefselpenetratie

Cefadroxil gaat niet door de bloed-hersenbarrière. In verschillende weefsels en biologische vloeistoffen (huid, tonsil- en prostaatweefsel, enz.) werden therapeutische concentraties cefadroxil waargenomen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat E211, xanthaangom, titaniumdioxide, polysorbaat 40, synthetisch citroenaroma, synthetisch framboosaroma, synthetisch aardbeiaroma, synthetisch verfrissend aroma (afw. 42/944 - 42/945 - 42/946 - 42/947 - 41/217), sucrose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Duracef 250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: 18 maanden

Duracef 500 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: 18

maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C)

Stabiliteit van bereide orale suspensies

Orale suspensies kunnen gedurende 2 weken bewaard worden bij een temperatuur van ongeveer + 4°C of gedurende een week bij kamertemperatuur (15 tot 25°C). De flacon schudden voor gebruik. Bewaar de flacon zorgvuldig gesloten. Gebruik de niet-gebruikte inhoud niet na 7 dagen bewaring bij kamertemperatuur of na 14 dagen bewaring in de koelkast.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Duracef poeder (wit tot geelachtig) voor orale suspensie: 1 flesje poeder per doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Poeder voor orale suspensie:

Voor de aflevering: voeg 51 ml gedistilleerd water toe aan het flesje Duracef-poeder om 80 ml suspensie te verkrijgen van 250 mg of 500 mg cefadroxil per 5 ml suspensie. Opm.: een maatje van 5 ml is in de verpakking meegeleverd.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ierland

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

Duracef 250 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: BE108577

Duracef 500 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: BE108516

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

Datum van de eerste vergunning: 25.04.1974

Datum van verlenging van de vergunningen: 26.04.2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst:

Datum goedkeuring: 12/2021