

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinacef 250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine

Yksi 250 mg:n injektio-pullo sisältää 250 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatrium) ja 14 mg natriumia.

750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine

Yksi 750 mg:n injektio-pullo sisältää 750 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatrium) ja 42 mg natriumia.

1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine

Yksi 1,5 g:n injektio-pullo sisältää 1,5 g kefuroksiimia (kefuroksiiminatrium) ja 83 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

250 mg, 750 mg, 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Kefuroksiiminatrium on valkoista tai kermanväristä jauhetta, johon sopivasti vettä lisäämällä valmistetaan suspensio intramuskulaarista tai liuos intravenoosia käyttöä varten. Vasta valmistetut kefuroksiimiliuokset ovat väriltään kellertäviä ja läpinäkymättömiä. Värin voimakkuuden vaihtelut eivät merkitse sitä, että tuotteen teho tai käyttöturvallisuus olisivat muuttuneet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zinacef on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

- avohoitokeuhkokuume
- kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet
- komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti
- pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot
- vatsaontelon sisäiset tulehdukset (ks. kohta 4.4)
- infektioiden ehkäisy gastrointestinaalisissa (mukaan lukien ruokatorvileikkaukset), ortopedisissa, kardiovaskulaarisissa ja gynekologisissa leikkauksissa (mukaan lukien keisarileikkaus).

Hyvin todennäköisesti anaerobisten mikrobien aiheuttamien infektioiden hoidossa ja ehkäisyssä kefuroksiimi pitäisi yhdistää muiden sopivien antibioottien kanssa.

Virallinen ohjeistus antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1. Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Käyttöaihe	Annostus
Avohoitokeuhkokuume ja kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet	750 mg 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot	
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti	1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Vaikeat infektiot	750 mg 6 tunnin välein (laskimoon) 1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon)
Infektioiden ehkäisy gastrointestinaalisissa, gynekologisissa (mukaan lukien keisarileikkaus) ja ortopedisissa leikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä. Tätä voidaan täydentää kahdella 750 mg annoksella (lihakseen), jotka annetaan 8 ja 16 tunnin kuluttua
Infektioiden ehkäisy kardiovaskulaarisissa ja ruokatorvileikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä, minkä jälkeen 750 mg (lihakseen) 8 tunnin välein vielä 24 tunnin ajan

Taulukko 2. Alle 40 kg painavat lapset

	Yli 3 viikon ikäiset imeväiset ja leikki-ikäiset ja alle 40 kg painavat lapset	Imeväiset (syntymästä 3 viikon ikään saakka)
Avohoitokeuhkokuume	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kolmeen tai neljään annokseen; useimmissa infektioissa 60 mg/kg/vrk on sopiva annos	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen (ks. kohta 5.2)
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti		
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot		
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset		

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, Zinacefin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Taulukko 3. Suositellut Zinacef-annokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinin puhdistuma	T _{1/2} (h)	Annos (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Suosittelua annosta (750 mg–1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa) ei tarvitse pienentää
10–20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg kerran vuorokaudessa
Hemodialyysipotilaat	3,75	Ylimääräinen 750 mg:n annos annetaan laskimoon tai lihakseen jokaisen dialyysin lopussa.

		Parenteraalisen käytön lisäksi kefuroksiiminatriumia voidaan sekoittaa peritoneaalidialyysineesteeseen (yleensä 250 mg / 2 litraa dialyysinestettä).
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat jatkuvaa arteriovenoosista hemodialyysihoitoa (CAVHD) tai jatkuvaa high-flux-hemofiltratiohoitoa (HF) tehohoitoyksiköissä	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Antotapa

Zinacef annetaan suonensisäisenä injektiona 3–5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai tiputuksena tai infuusiona 30–60 minuutin kuluessa tai injektiona syvälle lihakseen. Lihaksensisäiset injektiot pistetään suhteellisen suureen lihakseen eikä yli 750 mg tulisi pistää samaan antokohtaan. Yli 1,5 g annokset annetaan suonensisäisesti. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kefuroksiimille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu yliherkkyys kefalosporiinantibiooteille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muille beetalaktaamiantibiooteille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Vaikean yliherkkyysreaktion ilmaantuessa kefuroksiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimenpiteet aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysreaktioita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos kefuroksiimia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksi katsottu yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille.

Voimakkaiden diureettien tai aminoglykosidien samanaikainen käyttö

Kefalosporiinantibioottien suurten annosten käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti voimakkaita diureetteja, kuten furosemidia, tai aminoglykosideja. Näiden yhdistelmähoitojen aikana on todettu munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos potilas on iäkäs tai hänellä on aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Resistenttien mikrobien liikakasvu

Kefuroksiimi voi aiheuttaa hiivasienen (*Candida*) liikakasvua. Pitkään jatkuva hoito voi johtaa myös muiden resistenttien mikrobien (esim. enterokokkien ja *Clostridioides difficile*) lisääntymiseen, mikä saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8).

Antibioottihoitoon liittyvää pseudomembranoottista koliittia on raportoitu kefuroksiimin käytön yhteydessä. Vakavuudeltaan nämä saattavat vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos kefuroksiimihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Kefuroksiimihoidon keskeyttämistä ja *Clostridioides difficile*n täsmähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa tällöin antaa.

Intrakameraalinen käyttö ja silmäsairaudet

Zinacef ei ole tarkoitettu intrakameraaliseen käyttöön. Vakavia silmään kohdistuvia haittavaikutuksia (sekä yksittäisiä tapauksia, että klustereita) on raportoitu käytettäessä suonensisäiseen/lihaksensisäiseen käyttöön hyväksytystä injektiopullosta otettua kefuroksiiminatriumia myyntiluvasta poikkeavassa käytössä intrakameraalisesti. Näitä haittavaikutuksia olivat makulan turvotus, verkkokalvon turvotus, verkkokalvon irtauma, verkkokalvotoksisuus, näön heikentyminen, näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, sarveiskalvon samentuma ja sarveiskalvon turvotus.

Vatsaontelon sisäiset tulehdukset

Tehokirjonsa vuoksi kefuroksiimi ei sovellu gramnegatiivisten ei-fermentoivien bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon (ks. kohta 5.1).

Vaikutus diagnostisiin testeihin

Coombsin kokeen muuttuminen positiiviseksi kefuroksiimin käytön yhteydessä saattaa vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin (ks. kohta 4.8).

Kuparireagensseja (Benedictin tai Fehlingin reagenssit, Clinitest) käytettäessä saatetaan havaita vähäistä vaikutusta. Tämän ei kuitenkaan pitäisi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin, kuten joidenkin muiden kefalosporiinien yhteydessä.

Ferrisyaniditestit saattaa antaa väärän negatiivisen tuloksen, joten kefuroksiiminatriumia saavien potilaiden veren tai plasman glukoosimäärityksissä tulisi käyttää glukoosioksidaasiin tai glukoosiheksokinaasiin perustuvia menetelmiä.

Tärkeää tietoa natriumista

250 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

750 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 42 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

1,5 g

Tämä lääkevalmiste sisältää 83 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 4,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kefuroksiimi voi vaikuttaa suoliston mikrobiflooraan, mikä saattaa vähentää estrogeenin takaisinimeytymistä ja heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa antibiootin erittymistä, jolloin huippupitoisuus seerumissa suurenee.

Potentiaalisesti nefrotoksiset lääkkeet ja loop-diureetit

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa voimakkaita diureetteja (kuten furosemidia) tai potentiaalisesti nefrotoksisia valmisteita (kuten aminoglykosidiantibiootteja) käyttäviä potilaita suurilla kefalosporiiniannoksilla, koska tällaisten yhdistelmien munuaistoimintaa heikentävää vaikutusta ei voida sulkea pois.

Muut yhteisvaikutukset

Veren tai plasman glukoosimääritykset: ks. kohta 4.4.

Samanaikainen käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa voi johtaa INR-arvon nousuun (INR = international normalised ratio).

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa kefuroksiimin ei ole havaittu vaikuttavan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). Zinacefia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

Kefuroksiimin on osoitettu läpäisevän istukan ja saavuttavan terapeuttisen tason lapsivedessä ja istukkaveressä äidille lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Imetys

Kefuroksiimi erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Hoitoannoksia käytettäessä haittavaikutuksia ei odoteta olevan, vaikka ripulin ja limakalvojen sieni-infektion riskiä ei voida poissulkea. Päätös rintaruokinnan keskeyttämisestä tai kefuroksiimihoidon keskeyttämisestä/aloittamatta jättämisestä on tehtävä huomioiden imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Kefuroksiiminatriumin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia kefuroksiimin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin tiedossa olevien haittavaikutusten perusteella on epätodennäköistä, että kefuroksiiminatriumilla olisi vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat neutropenia, eosinofilia ja ohimenevä maksaentsyymi- tai bilirubiiniarvojen kohoaminen, erityisesti potilailla, joilla on jokin maksasairaus, mutta viitteitä maksavaurioista ja injektiokohdan reaktioista ei ole havaittu.

Haittavaikutusten yleisyysluokat alla olevassa taulukossa ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ole käytettävissä ilmaantuvuuden laskemiseen soveltuvia tietoja. Kefuroksiiminatriumiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa myös vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys, hyvin yleisistä harvinaisiin, määritettiin kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Kaikkien muiden haittavaikutusten (esiintyvyys < 1/1000) yleisyysluvut perustuvat pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen.

Hoitoon liittyneet haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina, luetaan alla MedDRA-elinjärjestelmän, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<u>Infektiot</u>			hiivasienien liikakasvu, <i>Clostridioides difficilen</i> liikakasvu
<u>Veri ja imukudos</u>	neutropenia, eosinofilia, hemoglobiini-pitoisuuden pieneneminen	leukopenia, positiivinen Coombsin koe	trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u>			lääkekuume, interstitiaali-nefriitti, anafylaksia, ihon vaskuliitti
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		ruoansulatuselimistön häiriö	pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
<u>Maksa ja sappi</u>	ohimenevä maksaentsyymi-arvojen kohoaminen	ohimenevä bilirubiiniarvon kohoaminen	
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		ihottuma, nokkosihottuma ja kutina	erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen edeema
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>			seerumin kreatiniiniarvon ja veren ureatyyppiä arvon kohoaminen ja kreatiniini-puhdistuman pieneneminen (ks. kohta 4.4)
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla kipu ja tromboflebiitti		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kefalosporiinin ryhmään kuuluvilla lääkeaineilla on taipumus kiinnittyä punasolujen solukalvon pintaan ja reagoida lääkkeen vasta-aineiden kanssa, mikä saattaa muuttaa Coombsin kokeen positiiviseksi (tämä voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin) ja aiheuttaa hyvin harvoin hemolyyttistä anemiaa.

Ohimenevää seerumin maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia.

Kipu im-injektiokohdassa on todennäköisempää suuremmilla annoksilla. On kuitenkin epätodennäköistä, että tämä johtaisi hoidon keskeyttämiseen.

Pediatriset potilaat

Kefuroksiiminatriumin turvallisuusprofiili lapsilla on yhteneväinen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa neurologisiin jälkitauteihin, kuten enkefalopatiaan, kouristuskohtauksiin ja koomaan. Yliannostuksen oireita voi ilmetä, jos annosta ei pienennetä sopivasti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kefuroksiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, toisen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DC02

Vaikutusmekanismi

Kefuroksiimi estää bakteerisolun seinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP). Soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesin pysähtyminen johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

Resistenssimekanismi

Bakteerien kefuroksiimiresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi; mukaan lukien (mutta ei ainoastaan) laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL) ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa.
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti kefuroksiimiin
- gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän läpäisemättömyys, joka heikentää kefuroksiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Mikrobien, jotka ovat hankkineet resistenssin muille injisoitaville kefalosporiineille, voidaan olettaa olevan resistenttejä kefuroksiimille. Resistenssimekanismista riippuen mikrobit, jotka ovat hankkineet penisilliiniresistenssin, voivat osoittaa vähentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä kefuroksiimille.

Kefuroksiiminatriumin herkkyysrajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat:

Mikrobi	Herkkyysrajat (mg/l)	
	<u>Herkkä</u>	<u>Resistentti</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Alaviite ³	Alaviite ³
<i>Streptococcus</i> , A, B, C ja G	Alaviite ⁴	Alaviite ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
Streptokokit (muut)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Lajista riippumattomat herkkyysrajat ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Kefalosporiinin herkkyysrajat enterobakteereille osoittavat kaikki kliinisesti merkittävät resistenssimekanismit (mukaan lukien ESBL ja plasmidivälitteinen AmpC). Jotkut beetalaktamaaseja tuottavat kannat ovat herkkiä tai kohtalaisen herkkiä kolmannen tai neljännen sukupolven kefalosporiineille näitä herkkyysrajoja käytettäessä, ja näistä pitäisi löydettyäessä raportoida, eli ESBL:n esiintyminen tai esiintymättömyys itsessään ei vaikuta herkkyysluokitukseen. Monilla alueilla ESBL:n havaitseminen ja määrittäminen on suositeltua tai pakollista infektioiden torjumiseksi.

² Herkkyysraja viittaa annostukseen 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa ja ainoastaan *E. coli*, *P. mirabilis* ja *Klebsiella* -lajeihin

³ Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään metisilliiniherkkyyden perusteella, lukuun ottamatta keftatsidiimia, kefiksiimia ja keftibuteenia, joilla ei ole herkkyysrajoja ja joita ei pidä käyttää stafylokokki-infektioiden hoidossa.

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään bentsyylipenisilliiniherkkyyden perusteella.

⁵ Herkkyysrajat pätevät päivittäisiin laskimonsisäisiin annoksiin 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja korkeaan annokseen vähintään 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa

Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyypin hoidossa.

Kefuroksiimi tehoaa yleensä seuraaviin mikrobeihin *in vitro*.

Yleisesti herkät lajit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikrobit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans ryhmä)
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter</i> -lajit poislukien <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> -lajit poislukien <i>E. aerogenes</i> ja <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> -lajit poislukien <i>P. penneri</i> ja <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> -lajit <i>Salmonella</i> -lajit
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit <i>Propionibacterium</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Bacteroides</i> -lajit
Luontaisesti resistentit mikrobit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> -lajit <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Muut:</u> <i>Chlamydia</i> -lajit

<i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit
--

§ Kaikki metisilliiniresistentit *S. aureus* -bakteerit ovat resistenttejä kefuroksiimille.

In vitro kefuroksiiminatriumin ja aminoglykosidiantibioottien yhteisvaikutuksen on osoitettu olevan vähintään additiivinen, ja satunnaisesti on havaittu myös viitteitä synergismistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun kefuroksiimia annettiin terveille tutkittaville injektiona lihakseen (i.m.), huippupitoisuus seerumissa (keskiarvo) oli 750 mg annoksen jälkeen 27–35 µg/ml ja 1000 mg annoksen jälkeen 33–40 µg/ml, ja se saavutettiin 30–60 minuutin kuluttua annoksesta. Laskimoon (i.v.) annetun 750 mg annoksen jälkeen pitoisuus seerumissa oli noin 50 µg/ml ja 1500 mg annoksen jälkeen noin 100 µg/ml 15 minuutin kuluttua.

AUC ja C_{max} näyttävät suurenevan lineaarisesti annoksen suurenemisen myötä lihakseen ja laskimoon annettujen 250–1000 mg kerta-annosten jälkeen. Kefuroksiimin kumuloitumista seerumiin ei havaittu, kun terveille tutkittaville annettiin toistuvia 1500 mg annoksia laskimoon 8 tunnin välein.

Jakautuminen

Proteiiniin sitoutumisen on ilmoitettu olevan 33–50 % käytetystä menetelmästä riippuen. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 9,3–15,8 l/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen. Kefuroksiimpitoisuus voi ylittää pienimmän yleisimpien patogeenien kasvua estävän pitoisuuden tonsilla- ja sinuskudoksessa, keuhkoputkien limakalvoissa, luussa, pleuranesteessä, nivel- ja synoviaalinesteessä, interstitiaalinsteessä, sapessa, ysköksessä ja silmän kammionesteessä. Kefuroksiimi läpäisee veri-aivoesteen, kun aivokalvot ovat tulehtuneet.

Biotransformaatio

Kefuroksiimi ei metaboloitu.

Eliminaatio

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Puoliintumisaika seerumissa on noin 70 minuuttia lihakseen tai laskimoon annetun injektion jälkeen. Lähes koko annos (85–90 %) erittyy muuttumattomana kefuroksiiminä virtsaan 24 tunnin kuluessa. Suurin osa kefuroksiimista erittyy 6 ensimmäisen tunnin aikana. Keskimääräinen munuaispuhdistuma on 114–170 ml/min/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Kefuroksiimin farmakokineetikassa ei havaittu eroa miesten ja naisten välillä, kun kefuroksiimia annettiin natriumsuolana yhtenä 1000 mg bolusinjektiona laskimoon.

Iäkkäät potilaat

Lihakseen tai laskimoon annettu kefuroksiimi imeytyy, jakautuu ja erittyy samalla tavoin iäkkäillä kuin nuoremmillakin potilailla, kun munuaisten toiminta on samanlaista. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminnan

heikkeneminen on todennäköisempää, joten kefuroksiimiannosta valittaessa on syytä noudattaa varovaisuutta ja mahdollisesti seurata munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kefuroksiimin puoliintumisajan seerumissa on osoitettu olevan huomattavasti pidentynyt vastasyntyneillä sikiöiän mukaan. Imeväisillä (> 3 viikon ikäisillä) ja vanhemmilla lapsilla puoliintumisaika seerumissa on kuitenkin sama kuin aikuisilla, 60–90 minuuttia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, kefuroksiimin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}$) (ks. kohta 4.2). Kefuroksiimi poistuu tehokkaasti hemodialysissä ja peritoneaalidialysissä.

Maksan vajaatoiminta

Koska kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

Kefalosporiinien tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä (%T), jonka vapaa kefuroksiimipitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (%T > MIC).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliniiset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Viitteitä karsinogeenisuudesta ei kuitenkaan ole havaittu.

Monet kefalosporiinit inhiboivat gamma-glutamylitranspeptidaasia rotan virtsassa. Kefuroksiimilla inhibitio ei kuitenkaan ole yhtä voimakasta. Tällä saattaa olla merkitystä kliinisten laboratoriokokeiden häiriintymisessä ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muihin, kuin kohdassa 6.6 mainittuihin lääkevalmisteisiin.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu injektio-liuos säilyy 5 tuntia alle 25 °C tai 72 tuntia 2 °C - 8 °C lämpötilassa.

Käyttövalmiiksi saatettu infuusioliuos säilyy 3 tuntia alle 25 °C tai 72 tuntia 2 °C - 8 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Käyttövalmiin liuoksen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, eikä niiden tulisi normaalioloissa ylittää 24 tuntia 2 °C - 8 °C lämpötilassa ellei valmistusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä pullo alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Katso käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Väritön lasipullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiininen sinetti, jossa on muovinen repäisykansi. Pullot sisältävät 250 mg, 750 mg tai 1,5 g kefuroksiimijauhetta (kefuroksiiminatrium).

Kefuroksiimijauhetta sisältävien pullojen mukana saatetaan toimittaa myös injektionesteiden valmistukseen käytettävää vettä ampulleissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen saattaminen käyttökuntoon

Taulukko 4: Lisättävät liuotinmäärät ja pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.

Lisättävät liuotinmäärät ja pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.				
<u>Injektionpullon koko</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Fysikaalinen olomuoto</u>	<u>Lisättävä vesimäärä (ml)</u>	<u>Arvioitu kefuroksiimipitoisuus (mg/ml)**</u>
250 mg injektio-/infuusioiakuiva-aine, liuosta varten				
250 mg	lihakseen	suspensio	1 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 2 ml	116
	infusiona laskimoon	liuos	vähintään 2 ml*	116
750 mg injektio-/infuusioiakuiva-aine, liuosta varten				
750 mg	lihakseen	suspensio	3 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 6 ml	116
	infusiona laskimoon	liuos	vähintään 6 ml*	116
1,5 g injektio-/infuusioiakuiva-aine, liuosta varten				
1,5 g	lihakseen	suspensio	6 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 15 ml	94
	infusiona laskimoon	liuos	15 ml*	94

* käyttökuntoon saatettu liuos lisätään 50 tai 100 ml:aan sopivaa infuusionestettä (ks. alla kohta Yhteensopivuus).

**Kefuroksiimiliuoksen lopputilavuus kasvaa käytetyn liuottimen tilavuuteen verrattuna lääkeaineen syrjäyttämästä nestemäärästä johtuen, jolloin saadaan listatut pitoisuudet mg/ml.

Yhteensopivuus:

1,5 g kefuroksiiminatriumia, joka on sekoitettu 15 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, voidaan lisätä metronidatsoli-injektionesteeseen (500 mg/100 ml).

1,5 g kefuroksiiminatriumi on yhteensopiva atlosilliini 1 g:n kanssa (15 ml:ssa) tai 5 g:n kanssa (50 ml:ssa).

Kefuroksiiminatrium on sekoituskelpoinen enintään 1 % lidokaiinihydrokloridia sisältävien vesiliuosten kanssa.

Kefuroksiiminatrium voidaan sekoittaa seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- 0,9-prosenttinen (w/v) natriumkloridiliuos (BP)
- 5-prosenttinen glukoosiliuos (BP)
- 0,18-prosenttinen (w/v) natriumkloridi plus 4-prosenttinen glukoosiliuos (BP)
- 5-prosenttinen glukoosiliuos ja 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos (BP)
- 5-prosenttinen glukoosiliuos ja 0,45-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen glukoosiliuos ja 0,225-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 10-prosenttinen glukoosiliuos
- Laktaattipitoinen Ringerin liuos USP
- M/6 natriumlaktaattiliuos
- Ringerin natriumlaktaattiliuos BP (Hartmannin liuos)

Hydrokortisoninatriumfosfaatti ei vaikuta kefuroksiiminatriumin säilyvyyteen 0,9-prosenttisessa (w/v) natriumkloridi- (BP) ja 5-prosenttisessa glukoosiliuoksessa.

Kefuroksiiminatrium on todettu soveltuvan sekoitettavaksi IV infuusioon seuraavien kanssa:

Hepariini (10 ja 50 yksikköä/ml) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa BP; Kaliumkloridi (10 ja 40 meq/l) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa BP.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Zinacef 250 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten: 31236
Zinacef 750 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten: 31237
Zinacef 1,5 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten: 7830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Zinacef 250 mg ja 750 mg: 16.5.2013
Zinacef 1,5 g: 3.10.1979/20.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zinacef 250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Zinacef 750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Zinacef 1,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska

Varje 250 mg injektionsflaska innehåller 250 mg cefuroxim (som cefuroximmatrium) och 14 mg natrium.

750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska

Varje 750 mg injektionsflaska innehåller 750 mg cefuroxim (som cefuroximmatrium) och 42 mg natrium.

1,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska

Varje 1,5 g injektionsflaska innehåller 1,5 g cefuroxim (som cefuroximmatrium) och 83 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

250 mg, 750 mg, 1,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Cefuroximmatrium är ett vitt till gräddvitt pulver. Genom att tillsätta en lämplig mängd vatten till pulvret framställs en suspension för intramuskulär administrering eller en lösning för intravenös administrering. Nyberedda lösningar av cefuroxim är gulaktiga och ogenomskinliga. Variationer i lösningarnas färgintensitet betyder inte att läkemedlets effekt eller säkerhet har förändrats.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zinacef är avsett för behandling av nedanstående infektioner hos vuxna och barn, även nyfödda (från födelsen) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- samhällsförvärd pneumoni
- akut exacerbation av kronisk bronkit
- komplicerade urinvägsinfektioner, även pyelonefrit
- mjukdelsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner
- intraabdominella infektioner (se avsnitt 4.4)
- profylax mot infektion inför gastrointestinal (även esofageal), ortopedisk, kardiovaskulär och gynekologisk operation (även kejsarsnitt).

Vid behandling och förebyggande av infektioner då det är mycket troligt att anaeroba organismer påträffas ska cefuroxim administreras tillsammans med ett lämpligt antianaerobt antibiotikum.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabell 1. Vuxna och barn ≥ 40 kg

Indikation	Dosering
Samhällsförvärd pneumoni och akut exacerbation av kronisk bronkit	750 mg var 8:e timme (intravenöst eller intramuskulärt)
Mjukdelsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner	
Intraabdominella infektioner	
Komplicerade urinvägsinfektioner, även pyelonefrit	1,5 g var 8:e timme (intravenöst eller intramuskulärt)
Allvarliga infektioner	750 mg var 6:e timme (intravenöst) 1,5 g var 8:e timme (intravenöst)
Kirurgisk profylax för gastrointestinal, gynekologisk kirurgi (även kejsarsnitt) och ortopediska operationer	1,5 g tillsammans med induktion av anestesi. Detta kan kompletteras med två doser på 750 mg (intramuskulärt) efter 8 timmar och 16 timmar
Kirurgisk profylax för kardiovaskulära och esofageala operationer	1,5 g tillsammans med induktion av anestesi följt av 750 mg (intramuskulärt) var 8:e timme i ytterligare 24 timmar

Tabell 2. Barn < 40 kg

	Spädbarn och småbarn > 3 veckor och barn < 40 kg	Spädbarn (nyfödda till 3 veckor)
Samhällsförvärd pneumoni	30 till 100 mg/kg/dygn (intravenöst) givet uppdelat på 3 eller 4 doser. En dos på 60 mg/kg/dygn är lämplig för de flesta infektioner	30 till 100 mg/kg/dygn (intravenöst) givet uppdelat på 2 eller 3 doser (se avsnitt 5.2)
Komplicerade urinvägsinfektioner, även pyelonefrit		
Mjukdelsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner		
Intraabdominella infektioner		

Nedsatt njurfunktion

Cefuroxim utsöndras via njurarna. Liksom för all sådan antibiotika rekommenderas därför att dosen av Zinacef reduceras hos patienter med markant försämrad njurfunktion för att kompensera den långsammare utsöndringen.

Tabell 3. Rekommenderade doser av Zinacef vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance	T _{1/2} (h)	Dos (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Det är inte nödvändigt att minska standarddosen (750 mg till 1,5 g tre gånger dagligen)
10–20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg två gånger dagligen
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg en gång dagligen

<p>Patienter som behandlas med hemodialys</p>	<p>3,75</p>	<p>En ytterligare dos på 750 mg ska ges intravenöst eller intramuskulärt i slutet av varje dialys. Förutom parenteral användning kan cefuroximnatrium tillsättas i peritonealdialysvätska (vanligtvis 250 mg till varje 2 liter dialysvätska).</p>
<p>Patienter med njursvikt som behandlas med kontinuerlig arteriovenös hemodialys (CAVH) eller high-flux hemofiltration (HF) på intensivvårdsavdelningar</p>	<p>7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)</p>	<p>750 mg två gånger dagligen. För low-flux hemofiltration ska den dosering som rekommenderas under nedsatt njurfunktion följas.</p>

Nedsatt leverfunktion

Cefuroxim elimineras främst via njurarna. Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka farmakokinetiken hos cefuroxim.

Administreringsätt

Zinacef ska administreras genom intravenös injektion under 3 till 5 minuter direkt i en ven eller som dropp eller infusion under 30 till 60 minuter eller genom djup intramuskulär injektion. Intramuskulär injektion ska ges i en jämförelsevis stor muskel och maximalt 750 mg vid ett injektionsställe. Doser större än 1,5 g ska ges intravenöst. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cefuroxim eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med känd överkänslighet mot cefalosporiner.

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (penicilliner, monobaktamer och karbapenemer) i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats. Vid svåra överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med cefuroxim sättas ut omedelbart och adekvata akutåtgärder inledas.

Innan behandling påbörjas ska det utredas om patienten tidigare haft svåra överkänslighetsreaktioner mot cefuroxim, andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotika. Försiktighet ska iakttas om cefuroxim ges till patienter som tidigare drabbats av måttlig-lindrig överkänslighet mot andra betalaktamantibiotika.

Samtidig behandling med potenta diuretika eller aminoglykosider

Cefalosporinantibiotika i hög dos ska ges med försiktighet till patienter som erhåller samtidig behandling med potenta diuretika som t.ex. furosemid eller vid samtidig behandling med aminoglykosider. Nedsatt njurfunktion har rapporterats vid användning av dessa kombinationer. Njurfunktionen ska övervakas hos äldre och personer med känd befintlig nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Överväxt av icke-känsliga mikroorganismer

Användning av cefuroxim kan resultera i överväxt av *Candida*. Långvarig användning kan även leda till överväxt av andra icke-känsliga mikroorganismer (t.ex. enterokocker och *Clostridioides difficile*), vilket kan kräva att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.8).

Antibiotikaassocierad pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av cefuroxim och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande. Denna diagnos ska övervägas hos patienter med diarré under eller efter administrering av cefuroxim (se avsnitt 4.8). Utsättande av behandling med cefuroxim och administrering av specifik behandling för *Clostridioides difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik får inte ges.

Intrakameral användning och ögonsjukdomar

Zinacef är inte avsett för intrakameral användning. Enskilda rapporter och fallserier rörande allvarliga okulära biverkningar har rapporterats efter ej godkänd intrakameral användning av cefuroximmatrium, taget från injektionsflaskor godkända för intravenös/intramuskulär administrering. Dessa biverkningar omfattade makulärt ödem, retinalt ödem, näthinneavlossning, retinal toxicitet, nedsatt syn, minskad synskärpa, dimsyn, hornhinnegrumling och hornhinneödem.

Intraabdominella infektioner

På grund av dess aktivitetsspektrum är cefuroxim inte lämpligt för behandling av infektioner som orsakas av gramnegativa icke-fermenterande bakterier (se avsnitt 5.1).

Påverkan på diagnostiska tester

Användning av cefuroxim kan leda till ett positivt Coombs' test vilket kan interferera vid korstestning av blod (se avsnitt 4.8).

Viss påverkan på kopparreagenser (Benedicts eller Fehlings reagens, Clinitest) kan iakttas. Detta borde dock inte leda till falskt positiva resultat, såsom med vissa andra cefalosporiner.

Eftersom ett falskt negativt resultat kan förekomma vid ferricyanidtest, ska antingen glukosoxidas- eller glukoshexokinasetoden användas för att fastställa glukosnivåer i blod/plasma hos patienter som erhåller cefuroximmatrium.

Viktig information om natrium

250 mg

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

750 mg

Detta läkemedel innehåller 42 mg natrium per injektionsflaska motsvarande 2,1 % av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

1,5 g

Detta läkemedel innehåller 83 mg natrium per flaska motsvarande 4,15 % av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cefuroxim kan påverka tarmfloran, vilket leder till lägre återabsorption av östrogen och minskad effekt av kombinerade p-piller.

Cefuroxim utsöndras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Samtidig användning av probenecid rekommenderas ej. Samtidig administrering av probenecid förlänger utsöndringen av cefuroxim och skapar en förhöjd maxkoncentration i serum.

Potentiellt nefrotoxiska läkemedel och loopdiuretika

Högdosbehandlingar med cefalosporiner ska utföras med försiktighet hos patienter som tar kraftigt verkande diuretika (t.ex. furosemid) eller potentiellt nefrotoxiska preparat (t.ex. aminoglykosidantibiotika), eftersom det inte kan uteslutas att njurfunktionen försämras av sådana kombinationer.

Övriga interaktioner

Bestämning av glukosnivåer i blod/plasma: se avsnitt 4.4.

Samtidig användning med orala antikoagulantia kan leda till ökat INR-värde (INR = international normalised ratio).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsat med uppgifter från användning av cefuroxim hos gravida kvinnor. Studier på djur har inte visat på någon reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Zinacef ska förskrivas till gravida kvinnor endast om fördelen uppväger risken.

Cefuroxim har visat sig passera placenta och nå terapeutiska nivåer i fostervatten och navelsträngsblod efter intramuskulär eller intravenös dos till modern.

Amning

Cefuroxim utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Biverkningar förväntas inte vid terapeutiska doser, även om en risk för diarré och svampinfektion i slemhinnorna inte kan uteslutas. Beslut om amning ska avbrytas eller om behandlingen med cefuroxim ska avbrytas/avstås måste tas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av cefuroxinnatrium på fertiliteten hos människor. Reproduktionsstudier på djur har inte visat några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga studier angående cefuroxims påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Baserat på kända biverkningar, är det emellertid osannolikt att cefuroxinnatrium påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är neutropeni, eosinofili, övergående stegring av leverenzymerna eller bilirubin, i synnerhet hos patienter med leversjukdom, men det finns inget tecken på skada på levern eller reaktioner vid injektionsstället.

För de flesta biverkningarna saknas tillförlitliga uppgifter för att kunna beräkna incidens och nedanstående frekvenskategorier är därför endast uppskattningar. Dessutom kan incidensen av biverkningar som förknippas med cefuroximnatrium variera beroende på indikation.

Uppgifter från kliniska studier har använts för att fastställa frekvensen för mycket vanliga till sällsynta biverkningar. De frekvenser som tilldelats alla andra biverkningar (d.v.s. förekomst på < 1/10 000) har huvudsakligen fastställts med hjälp av uppgifter efter marknadsintroduktion och hänför snarare till en rapporteringsfrekvens än en verklig frekvens.

Behandlingsrelaterade biverkningar, alla svårighetsgrader, redovisas nedan enligt MedDRA organsystemklass, frekvens och svårighetsgrad. Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<u>Infektioner och infestationer</u>			Candidaöverväxt, överväxt av <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	neutropeni, eosinofili, sänkt hemoglobinkoncentration	leukopeni, positivt Coombs' test	trombocytopeni, hemolytisk anemi
<u>Immunsystemet</u>			läkemedelsorsakad feber, interstitiell nefrit, anafylaxi, kutan vaskulit
<u>Magtarmkanalen</u>		gastrointestinal störning	pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)
<u>Lever och gallvägar</u>	övergående stegring av leverenzymmer	övergående förhöjning av bilirubin	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		hudutslag, urtikaria och klåda	erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolis och Stevens-Johnsons syndrom, angioneurotiskt ödem
<u>Njurar och urinvägar</u>			förhöjningar av serumkreatinin, förhöjningar av ureakväve i blodet och sänkt kreatininclearance (se avsnitt 4.4)
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	reaktioner vid injektionsstället, vilka kan ge smärta och tromboflebit		

Beskrivning av några utvalda biverkningar

Cefalosporiner som klass tenderar att absorberas till de röda blodkropparnas cellmembranyta och där reagera med antikroppar riktade mot läkemedlet vilket kan göra att ett positivt Coombs' test kan erhållas (detta kan interferera vid korsning av blod) och i mycket sällsynta fall orsaka hemolytisk anemi.

Övergående stegring av leverenzymmer i serum har iakttagits, vilka vanligtvis är reversibla.

Smärta vid det intramuskulära injektionsstället är mer troligt vid högre doser. Det är dock osannolikt att det skulle vara en orsak till att avbryta behandlingen.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för cefuroximnatrium hos barn överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till neurologiska följsymtom, inklusive encefalopati, konvulsioner och koma. Symtom på överdosering kan förekomma om dosen till patienter med nedsatt njurfunktion inte minskas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Cefuroximnivåerna i serum kan reduceras genom hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, cefalosporiner, andra generationen, ATC-kod: J01DC02

Verkningsmekanism

Cefuroxim hämmar bakteriens cellväggsyntes genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta gör att cellväggs (peptidoglykan) biosyntes avbryts, vilket leder till bakteriell cellys och celledöd.

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot cefuroxim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- hydrolys med betalaktamaser; inklusive (men inte begränsat till) betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL) och AmpC-enzymen som kan induceras eller varaktigt blockeras i vissa aeroba gramnegativa bakteriearter;
- reducerad affinitet hos penicillinbindande proteiner för cefuroxim;
- impermeabilitet hos yttre membran, vilket begränsar cefuroxims åtkomst till penicillinbindande proteiner i gramnegativa bakterier;
- bakteriella effluxpumpar (effluxmekanismer).

Organismer som förvärvat resistens mot andra injicerbara cefalosporiner förväntas vara resistenta mot cefuroxim. Beroende på resistensmekanismen kan organismer med förvärvat resistens mot penicilliner uppvisa reducerad känslighet eller resistens mot cefuroxim.

Brytpunkter för cefuroximnatrium

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) har fastställt nedanstående brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC):

Mikroorganism	Brytpunkter (mg/l)	
	<u>Känslig</u>	<u>Resistent</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Se fotnot ³	Se fotnot ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C och G	Se fotnot ⁴	Se fotnot ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (andra)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Ej artrelaterade brytpunkter ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Cefalosporinbrytpunkterna för *Enterobacteriaceae* detekterar alla kliniskt viktiga resistensmekanismer (inklusive ESBL och plasmidmedierad AmpC). Vissa stammar som producerar betalaktamaser är känsliga eller intermediärt känsliga för 3:e eller 4:e generationens cefalosporiner med dessa brytpunkter och ska rapporteras när de påträffas, d.v.s. förekomst eller frånvaro av en ESBL påverkar inte i sig klassificeringen av känslighet. Inom många områden är detektion och karakterisering av ESBL rekommenderat eller obligatoriskt för infektionskontroll.

² Brytpunkten hänför till en dosering på 1,5 g × 3 och endast till *E. coli*, *P. mirabilis* och *Klebsiella* spp.

³ Stafylokockers känslighet för cefalosporiner kommer sig av känsligheten för meticillin med undantag för ceftazidim, cefixim och ceftibuten, vilka inte har brytpunkter och inte bör användas för behandling av stafylokockinfektioner.

⁴ Streptokockernas (grupperna A, B, C och G) känslighet för cefalosporiner härrör från känsligheten mot bensylpenicillin.

⁵ Brytpunkterna gäller daglig intravenös dos på 750 mg × 3 och en högdos på minst 1,5 g × 3.

Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistens är viktig, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Om nödvändigt ska expertråd eftersökas då den lokala prevalensen för resistens är känd och användbarheten av läkemedlet för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Cefuroxim är vanligtvis effektivt mot följande mikroorganismer *in vitro*.

Vanligtvis känsliga arter
<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känslig) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativa aerobes:</u>

<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismer för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem
<u>Grampositiva aerober:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridansgruppen)
<u>Gramnegativa aerober:</u> <i>Citrobacter</i> spp., andra än <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp., andra än <i>E. aerogenes</i> och <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp., andra än <i>P. penneri</i> och <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositiva anaerober:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerober:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Naturligt resistenta mikroorganismer
<u>Grampositiva aerober:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativa anaerober:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositiva anaerober:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegativa anaerober:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Övriga:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Samtliga meticillinresistenta *S. aureus* är resistenta mot cefuroxim.

In vitro har aktiviteterna hos kombinationen cefuroximmatrium och aminoglykosidantibiotika visat sig vara åtminstone additiv, ibland med bevis på synergi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intramuskulär (i.m.) injektion av cefuroxim till friska försökspersoner varierade de genomsnittliga maxkoncentrationerna (C_{max}) i serum från 27 till 35 mikrog/ml efter en dos på 750 mg och från 33 till 40 mikrog/ml efter en dos på 1 000 mg och uppnåddes inom 30 till 60 minuter efter administrering. Efter intravenösa (i.v.) doser på 750 och 1 500 mg var koncentrationerna i serum cirka 50 respektive 100 mikrog/ml vid 15 minuter.

Efter singeldoser verkar AUC och C_{max} öka linjärt med dosen över ett dosområde på 250 till 1 000 mg vid i.m.- och i.v.-administrering. Det fanns inga tecken på ackumulering av cefuroxim i serum hos friska försökspersoner efter upprepad intravenös administrering av doser på 1 500 mg var 8:e timme.

Distribution

Proteinbindning anges vara 33 till 50 %, beroende på mätmetod. Den genomsnittliga distributionsvolymen varierar från 9,3 till 15,8 l/1,73 m² efter en i.m. eller i.v. dos på 250 till 1 000 mg. Koncentrationer av cefuroxim som överskrider de minsta hämmande nivåerna för vanliga patogener kan uppnås i tonsill- och sinusvävnader, luftrörsslemhinnor, ben, pleuravätska, led- och synovialvätska, interstitiell vätska, galla, sputum och kammarvatten. Cefuroxim passerar blod-hjärnbarriären när meningerna är inflammerade.

Metabolism

Cefuroxim metaboliseras inte.

Eliminering

Cefuroxim utsöndras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Halveringstiden i serum efter såväl intramuskulär som intravenös injektion är cirka 70 minuter. Nästan hela dosen (85–90 %) återfinns som oförändrat cefuroxim i urinen inom 24 timmar. Den största delen cefuroxim utsöndras inom de första 6 timmarna. Genomsnittlig njureclearance varierar från 114 till 170 ml/min/1,73 m² efter en i.m. eller i.v. dos på 250 till 1 000 mg.

Särskilda patientpopulationer

Kön

Inga skillnader iaktogs i farmakokinetiken för cefuroxim mellan män och kvinnor efter en intravenös bolusinjektion på 1 000 mg cefuroxinnatrium.

Äldre

Efter intramuskulär eller intravenös administrering är absorption, distribution och utsöndring av cefuroxim hos äldre patienter samma som hos yngre patienter med motsvarande njurfunktion. Eftersom äldre patienter har en större sannolikhet att ha nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av cefuroximdos och det kan vara bra att övervaka njurfunktionen (se avsnitt 4.2).

Barn

Halveringstiden för cefuroxim i serum har visat sig vara väsentligt förlängd hos nyfödda och är beroende av gestationsåldern. Hos spädbarn (> 3 veckor gamla) och hos äldre barn är halveringstiden i serum på 60 till 90 minuter samma som den som iaktas hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Cefuroxim utsöndras främst via njurarna. Liksom för all sådan antibiotika rekommenderas att dosen av cefuroxim reduceras hos patienter med markant försämrad njurfunktion (d.v.s. CrCl < 20 ml/minut) för att kompensera för dess långsammare utsöndring (se avsnitt 4.2). Cefuroxim avlägsnas effektivt med hemodialys och peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom cefuroxim främst elimineras via njurarna, förväntas nedsatt leverfunktion inte ha någon effekt på farmakokinetiken för cefuroxim.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande (PK/PD)

För cefalosporiner har den viktigaste farmakokinetisk-farmakodynamiska parametern som främst korrelerar med *in vivo*-effekt visat sig vara hur stor del av doseringsintervallet (%T) som den obundna koncentrationen är högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av cefuroxim för enskilda mikroorganismer (d.v.s. %T > MIC).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts. Det finns dock inte något bevis som tyder på en karcinogen potential.

Aktiviteten av Gamma-glutamyltranspeptidas i urin från råttor hämmas av olika cefalosporiner, hämningsgraden är dock lägre med cefuroxim. Detta kan ha betydelse för påverkan av kliniska laboratorietester hos människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulver

3 år.

Färdigberedd lösning för injektion är hållbar i 5 timmar om den förvaras under 25 °C eller 72 timmar om den förvaras vid 2 °C till 8 °C.

Färdigberedd lösning för infusion är hållbar i 3 timmar om den förvaras under 25 °C eller 72 timmar om den förvaras vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös glasflaska med bromobutylgummiprop och aluminiumförslutning med ”flip off” lock i plast innehållande 250 mg, 750 mg eller 1,5 g cefuroxim (som cefuroximmatrium) pulver.

Tillsammans med injektionsflaskorna som innehåller cefuroxim pulver kan också ampuller innehållande vatten för beredning av injektionsvätskor levereras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredningsanvisningar

Tabell 4. Tillsatsvolym och koncentrationer, vilket kan vara användbart när fraktionsdoser behövs.

Tillsatsvolym och koncentrationer, vilket kan vara användbart när fraktionsdoser behövs.				
<u>Injektions-flaskans storlek</u>	<u>Administreringsväg</u>	<u>Beredningsform</u>	<u>Mängd vatten som ska tillsättas (ml)</u>	<u>Ungefärlig cefuroxim-koncentration (mg/ml)**</u>
250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning				
250 mg	intramuskulärt	suspension	1 ml	216
	intravenös bolus	lösning	minst 2 ml	116
	intravenös infusion	lösning	minst 2 ml*	116
750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning				
750 mg	intramuskulärt	suspension	3 ml	216
	intravenös bolus	lösning	minst 6 ml	116
	intravenös infusion	lösning	minst 6 ml*	116
1,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning				
1,5 g	intramuskulärt	suspension	6 ml	216
	intravenös bolus	lösning	minst 15 ml	94
	intravenös infusion	lösning	15 ml*	94

* beredd lösning som ska tillsättas till 50 eller 100 ml kompatibel infusionsvätska (se information om kompatibilitet nedan).

** Den erhållna cefuroximlösningens volym i beredningen ökar på grund av läkemedelssubstansens förskjutningsfaktor och ger angivna koncentrationer i mg/ml.

Kompatibilitet

1,5 g cefuroximnatrium berett med 15 ml vatten för injektionsvätskor kan tillsättas till metronidazol injektionsvätska (500 mg/100 ml).

1,5 g cefuroximnatrium är kompatibelt med azlocillin 1 g (i 15 ml) eller 5 g (i 50 ml).

Cefuroximnatrium är kompatibelt med vattenlösningar som innehåller upp till 1 % lidokainhydroklorid.

Cefuroximnatrium är kompatibelt med följande infusionsvätskor:

Natriumklorid BP injektionsvätska 0,9 % (vikt/volympcent)

5 % glukoslösning BP injektionsvätska

0,18 % natriumkloridlösning plus 4 % glukoslösning BP

5 % glukoslösning och 0,9 % natriumkloridlösning BP

5 % glukoslösning och 0,45 % natriumkloridlösning

5 % glukoslösning och 0,225 % natriumkloridlösning

10 % glukoslösning

Ringer laktatlösning USP

M/6 natriumlaktatlösning

Natriumlaktatlösning BP, (Hartmanns lösning)

Stabiliteten hos cefuroximnatrium i natriumklorid BP, injektionsvätska 0,9 % (vikt/volympcent) och i 5 % glukoslösning påverkas inte av förekomsten av hydrokortisonnatriumfosfat.

Cefuroximnatrium har även befunnits kompatibelt när det tillblandats i intravenös infusion med: Heparin (10 och 50 enheter/ml) i 0,9 % natriumkloridlösning; kaliumklorid (10 och 40 mEq/l) i 0,9 % natriumkloridlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zinacef 250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning: 31236

Zinacef 750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning: 31237

Zinacef 1,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning: 7830

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Zinacef 250 mg och 750 mg: 16.5.2013

Zinacef 1,5 g: 3.10.1979/20.9.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.02.2022