

BILAG III

- **PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Bemærk! Dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel er den udgave, som er gyldig på tidspunktet for Kommissionens afgørelse.

Efter Kommissionens afgørelse vil medlemsstaternes kompetente myndigheder sammen med referencemedlemsstaten opdatere produktoplysningerne efter behov. Derfor repræsenterer dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 500 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1 g pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 2 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

<u>Zinacef styrke</u>	<u>Natriumindhold pr. hætteglas</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

250 mg, 750 mg, 1,5 g pulver til injektionsvæske, opløsning

Pulver til injektionsvæske, opløsning

[Udfyldes nationalt]

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

[Udfyldes nationalt]

250 mg, 750 mg, 1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

[Udfyldes nationalt]

750 mg, 1,5 g, 2 g pulver til infusionsvæske, opløsning

Pulver til infusionsvæske, opløsning

[Udfyldes nationalt]

750 mg, 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)

Pulver til infusionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zinacef er indiceret til behandling af nedenstående infektioner hos voksne og børn, herunder nyfødte (fra fødslen) (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Pneumoni erhvervet uden for sygehus.
- Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis.
- Komplerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis.
- Bløddelsinfektioner: cellulit, erysipelas og sårinfektioner.
- Intraabdominale infektioner (se pkt. 4.4).
- Profylakse mod infektioner i forbindelse med gastrointestinal (herunder øsofageal), ortopædisk, kardiovaskulær og gynækologisk kirurgi (herunder kejsersnit).

Ved behandling og forebyggelse af infektioner, hvor der er stor sandsynlighed for anaerobe mikroorganismer, bør cefuroxim administreres i kombination med andre relevante antibiotika.

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Tabel 1: Voksne og børn ≥ 40 kg

Indikation	Dosering
Pneumoni erhvervet uden for sygehus og akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis	750 mg hver 8. time i.v. eller i.m.
Bløddelsinfektioner: cellulit, erysipelas og sårinfektioner	
Intraabdominale infektioner	
Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis	1,5 g hver 8. time i.v. eller i.m.
Alvorlige infektioner	750 mg i.v. hver 6. time 1,5 g i.v. hver 8. time
Profylakse i forbindelse med gastrointestinal og gynækologisk kirurgi (herunder kejsersnit) samt ortopædkirurgi	1,5 g ved anæstesi-induktion. Kan suppleres med 2 doser på 750 mg i.m. efter henholdsvis 8 timer og 16 timer
Profylakse i forbindelse med kardiovaskulære og øsofageale operationer	1,5 g ved anæstesi-induktion efterfulgt af 750 mg i.m. hver 8. time i yderligere 24 timer

Tabel 2: Børn < 40 kg

	Spædbørn og småbørn > 3 uger og børn < 40 kg	Spædbørn (fra fødsel til 3 uger)
Pneumoni erhvervet uden for sygehus	30-100 mg/kg/døgn i.v. fordelt på 3 eller 4 doser. En dosis på 60 mg/kg/døgn er passende for de fleste infektioner	30-100 mg/kg/døgn i.v. fordelt på 2 eller 3 doser (se pkt. 5.2)
Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis		
Bløddelsinfektioner: cellulit, erysipelas og sårinfektioner		
Intraabdominale infektioner		

Nedsat nyrefunktion

Cefuroxim udskilles primært via nyrerne. Som for alle sådanne antibiotika anbefales det derfor at reducere doseringen af Zinacef hos patienter med markant nedsat nyrefunktion for at kompensere for den langsommere udskillelse.

Tabel 3: Anbefalede doser af Zinacef ved nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance	T_{1/2} (timer)	Dosis i mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7-2,6	Det er ikke nødvendigt at reducere standarddosis (750 mg til 1,5 g 3 gange daglig).
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3-6,5	750 mg 2 gange daglig
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8-22,3	750 mg én gang daglig
Patienter i hæmodialyse	3,75	En yderligere dosis på 750 mg skal gives i.v. eller i.m. i slutningen af hver dialyse; derudover kan cefuroximnatrium tilsættes peritonealdialysevæsken (sædvanligvis 250 mg for hver 2 liter dialysevæske).
Patienter med nyresvigt i kontinuerlig arterio-venøs hæmodialyse (CAVH) eller high- flux-hæmofiltration (HF) på intensivafdelinger	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 gange daglig; ved low-flux hæmofiltration skal den anbefalede dosering ved nedsat nyrefunktion følges.

Nedsat leverfunktion

Cefuroxim udskilles primært via nyrerne. Nedsat leverfunktion forventes ikke at påvirke cefuroxims farmakokinetik.

Administration

Zinacef skal administreres ved intravenøs injektion over 3-5 minutter direkte i en vene eller ved intravenøst drop eller infusion over 30-60 minutter, eller ved dyb intramuskulær injektion. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

750 mg, 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for cefuroxim eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med verificeret overfølsomhed over for cefalosporiner.

Anamnese med alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion) over for alle andre beta-laktamantibiotika (penicilliner, monobaktamer og carbapenemer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Som med alle andre beta-laktamantibiotika er der observeret alvorlige og i nogle tilfælde letale overfølsomhedsreaktioner. I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal behandling med cefuroxim straks afbrydes og passende procedurer påbegyndes.

Før initiering af behandling skal det klarlægges, om patienten har svære/alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for cefuroxim, andre cefalosporiner eller over for andre typer af beta-laktamer i anamnesen. Der skal udvises forsigtighed, hvis cefuroxim administreres til patienter med ikke alvorlig overfølsomhed over for andre beta-laktamer i anamnesen.

Samtidig behandling med potente diuretika eller aminoglykosider

Høje doser af cefalosporiner skal gives med forsigtighed til patienter i samtidig behandling med potente diuretika (som f.eks. furosemid) eller aminoglykosider. Nyrefunktionsnedsættelse er rapporteret ved anvendelse af disse kombinationer. Nyrefunktionen skal monitoreres hos ældre og hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer

Anvendelse af cefuroxim kan resultere i overvækst af *Candida*. Langvarig anvendelse kan desuden resultere i overvækst af andre ikke-følsomme mikroorganismer (f.eks. enterokokker og *Clostridium difficile*), som kan nødvendiggøre afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.8).

Antibiotika-associeret og pseudomembranøs colitis, som i sværhedsgrad kan spænde fra let til livstruende, er blevet rapporteret ved anvendelse af næsten alle antibiotika, inklusive cefuroxim. Denne diagnose skal tages i betragtning hos patienter, der får diarré under eller efter administration af cefuroxim (se pkt. 4.8). Seponering af cefuroximbehandling og administration af specifik behandling mod *Clostridium difficile* skal overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, bør ikke administreres.

Intraabdominale infektioner

På grund af cefuroxims bakterielle spektrum og aktivitet er det ikke egnet til behandling af infektioner forårsaget af gramnegative, ikke-fermenterende bakterier (se pkt. 5.1).

Interferens med diagnostiske analyser

Udvikling af positiv Coombs' test i forbindelse med anvendelse af cefuroxim kan interferere med blodtypematching (se pkt. 4.8).

Der kan forekomme en let påvirkning af kobberreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest). Dette medfører dog normalt ikke falsk positive resultater, som det kan ses ved andre cefalosporiner.

Da der kan forekomme falsk negative resultater for ferricyanid test, anbefales det at anvende enten glucoseoxidase metoder eller hexokinase metoder til bestemmelse af blod/plasma-glucose hos patienter, der får cefuroximmatrium.

Vigtig information om hjælpestoffer

Zinacef pulver til injektions- og infusionsvæske indeholder natrium. Dette skal der tages højde for hos patienter, der er på en kost med kontrolleret natriumindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cefuroxim påvirker tarmfloraen, hvilket kan medføre lavere reabsorption af østrogen og nedsat effekt af orale kontraceptiva (kombinationspræparater).

Cefuroxim udskilles ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Samtidig administration af probenecid frarådes. Samtidig administration af probenecid forlænger udskillelsen af antibiotika og medfører et øget maksimalt serumniveau.

Potentielle nefrotoksiske lægemidler og loop-diuretika

Behandling med høje doser af cefalosporiner skal foretages med forsigtighed hos patienter, som får potente diuretika (såsom furosemid) eller potentielt nefrotoksiske præparater (såsom aminoglykosider), idet det ikke kan udelukkes, at sådanne kombinationer kan forårsage nyrefunktionsnedsættelse.

Andre interaktioner

Bestemmelse af blod/plasma-glucoseniveauer: Se pkt. 4.4.

Samtidig anvendelse af orale antikoagulantia kan medføre forhøjet International Normalised Ratio (INR).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cefuroxim til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Zinacef må kun ordineres til gravide kvinder, hvis fordelene opvejer risici.

Efter intravenøs eller intramuskulær dosis til moderen er cefuroxim vist at krydse placenta og nå terapeutiske koncentrationer i fostervand og navlestrengsblod.

Amning

Cefuroxim udskilles i human mælk i små mængder. Der forventes ikke bivirkninger ved terapeutiske doser, men risiko for diarré og svampeinfektion i slimhinder kan ikke udelukkes. Ved beslutning om hvorvidt amningen skal afbrydes, eller om behandling med cefuroxim skal seponeres/undlades, skal fordelene ved amning for barnet samt fordelene ved behandling for kvinden tages i betragtning.

Fertilitet

Der er ingen data om cefuroximnatriums påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist påvirkning af fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af cefuroxims virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de kendte bivirkninger er det usandsynligt, at cefuroxim påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger er neutropeni, eosinofili, forbigående stigning i leverenzymmer eller bilirubin, særligt hos patienter med eksisterende leversygdom, men uden påvisning af leverskader, samt reaktioner ved injektionsstedet.

Hyppigheder anført nedenfor er estimater, idet de tilgængelige data for de fleste reaktioner ikke er tilstrækkelige til at kunne beregne hyppigheden. Hyppigheden for bivirkninger tilknyttet cefuroximnatrium kan ydermere variere afhængigt af indikationen.

Data fra kliniske studier blev anvendt til at fastlægge hyppigheden af meget sjældne til sjældne bivirkninger. Hyppigheder fastsat for alle andre bivirkninger (dvs. bivirkninger observeret hos $< 1/10.000$), er overvejende fastlagt ved anvendelse af data efter markedsføring og refererer til en indberetningshyppighed snarere end til en reel hyppighed.

Alle grader af behandlingsrelaterede bivirkninger er listet nedenfor i henhold til MedDRA-konventionens systemorganklasse, hyppighed og alvorlighedsgrad. Der er benyttet følgende konvention til klassificering af hyppigheden: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>			overvækst af <i>Candida</i> , overvækst af <i>Clostridium difficile</i>
<u>Blod og lymfesystem</u>	neutropeni, eosinofili, nedsat hæmoglobin-koncentration	leukopeni, positiv Coombs' test	trombocytopeni, hæmolytisk anæmi
<u>Immunsystemet</u>			<i>Drug fever</i> , interstitiel nefritis, anafylaksi, kutan vaskulitis
<u>Mave-tarmkanalen</u>		gastrointestinale gener	pseudomembranøs colitis
<u>Lever og galdeveje</u>	forbigående stigning i leverenzymmer	forbigående stigning i bilirubin	
<u>Hud og subkutane væv</u>		udslæt, urticaria og pruritus	erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom, angioødem
<u>Nyrer og urinveje</u>			stigning i serumkreatinin, stigning i urinstof-nitrogen i blodet og nedsat kreatininclearance (se pkt. 4.4)
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>	reaktioner ved injektionsstedet, som kan inkludere smerte og tromboflebitis		
<i>Beskrivelse af udvalgte bivirkninger</i> Cefalosporiner som klasse har tendens til at blive adsorberet til overfladen af røde blodcellemembraner og reagere med antistoffer rettet mod lægemidlet og derved udvikle en positiv Coombs' test (hvilket kan interferere med blodtype-matching) og meget sjældent hæmolytisk anæmi. Forbigående stigning i leverenzymmer eller bilirubin er observeret. Dette er normalt reversibelt. Smerte ved administrationsstedet efter intramuskulær injektion er hyppigere ved høje doser. Det er dog ikke sandsynligt, at dette skulle være grund til seponering af Zinacef.			

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for cefuroximnatrium hos børn stemmer overens med sikkerhedsprofilen hos voksne.

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre neurologiske sequelae, herunder encefalopati, kramper og koma. Der kan forekomme symptomer på overdosering, hvis dosis ikke justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Serumcefuroxim kan reduceres ved hæmodialyse og peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, 2.generationscephalosporiner, ATC-kode: J01DC02

Virkningsmekanisme

Cefuroxim hæmmer syntesen af bakteriecellevæggen efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP'er). Dette blokerer biosyntesen af cellevæggen (peptidoglykan), hvilket fører til bakteriolyse og celledød.

Resistensmekanisme

Bakteriel resistens over for cefuroxim kan skyldes en eller flere af følgende mekanismer:

- hydrolyse ved hjælp af beta-laktamaser. Cefuroxim kan hydrolyseres i udstrakt grad af ESBL'er (*extended spectrum* beta-laktamaser) og AmpC-enzymmer, der kan induceres eller undergå stabil udvikling i visse aerobe gramnegative bakteriearter
- nedsat affinitet af penicillinbindende proteiner for cefuroxim
- impermeabilitet af den ydre membran, hvilket begrænser adgangen af cefuroxim til penicillinbindende proteiner i gramnegative bakterier
- bakterielle efflukspumper.

Organismer, der har erhvervet resistens over for andre injicerbare cefalosporiner, forventes at være resistente over for cefuroxim. Afhængigt af resistensmekanismen, kan organismer med erhvervet resistens over for penicilliner demonstrere reduceret følsomhed eller resistens over for cefuroxim.

Grænseværdier for cefuroximnatrium

Grænseværdierne for den mindste hæmmende koncentration (MIC), fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), er følgende:

Mikroorganisme	Grænseværdier (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Se note ³	Se note ³
<i>Streptococcus</i> A,B,C og G	Se note ⁴	Se note ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (andre)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Ikke artsrelaterede grænseværdier ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Cefalosporin-grænseværdierne for *Enterobacteriaceae* vil detektere alle klinisk vigtige resistensmekanismer (herunder ESBL og plasmidmedieret AmpC). Nogle arter, som producerer beta-laktamaser er følsomme eller delvist følsomme over for 3. og 4. generations cefalosporiner med disse grænseværdier og skal rapporteres som værende til stede, dvs. at tilstedeværelse eller fravær af ESBL ikke i sig selv påvirker kategoriseringen af følsomhed. I mange områder er ESBL detektion og bestemmelse anbefalet eller obligatorisk af hensyn til infektionskontrol.

² Grænseværdier relaterer til en dosering på 1,5 g × 3 og kun for *E. coli*, *P. mirabilis* og *Klebsiella* spp.

³ Følsomhed af stafylokokker over for cefalosporiner er baseret på følsomhed over for methicillin med undtagelse af ceftazidim, cefixim og ceftibuten, som ikke har grænseværdier, og som ikke bør anvendes til stafylokokinfektioner.

⁴ Beta-laktamfølsomhed af beta-hæmolytiske streptokokgrupper A, B, C og G er baseret på følsomhed over for penicillin.

⁵ Grænseværdier er gældende for en daglig intravenøs dosis på 750 mg × 3 og en højdosis på mindst 1,5 g × 3.

S = følsom, R = resistent.

Mikrobiologisk følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og der bør indhentes lokale oplysninger om resistens, især ved behandling af alvorlige infektioner. Ekspertrådgivning bør indhentes, når den lokale forekomst af resistens er kendt, og nytteværdien af cefuroxim til i det mindste nogle typer af infektioner er tvivlsom.

Cefuroxim er normalt aktivt over for de følgende mikroorganismer *in vitro*.

Arter, der normalt er følsomme
<u>Grampositive aerobes:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-følsomme) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans-gruppen)
<u>Gramnegative aerobes:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismer, hvor resistens kan være et problem
<u>Grampositive aerobes:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegative aerobes:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (andre end <i>P. vulgaris</i>)

<i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositive anaerobes:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegative anaerobes:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Generelt resistente mikroorganismer
<u>Grampositive aerobes:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegative aerobes:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositive anaerobes:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegative anaerobes:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Andre:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\$ Alle methicilin-resistente *S.aureus* er resistente over for cefuroxim.

In vitro er aktiviteten af cefuroximnatrium og aminoglykosid-antibiotika i kombination vist at være mindst additiv med lejlighedsvis evidens for synergier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter i.m.-administration af cefuroxim til raske frivillige blev der opnået maksimale gennemsnitlige plasmakonzentrationer på henholdsvis 27-35 µg/ml efter 750 mg og på 33-40 µg/ml efter 1.000 mg. Disse blev opnået inden for 30-60 minutter efter administration. Efter i.v.-doser på 750 mg og 1.500 mg var plasmakonzentrationerne ved 15 minutter henholdsvis ca. 50 µg/ml og 100 µg/ml.

AUC og C_{max} synes at øges lineært med stigning i dosis over enkeltdosis-intervallet 250-1.000 mg efter i.m.- og i.v.-administration. Der var ingen tegn på akkumulering af cefuroxim hos raske forsøgspersoner efter gentagen intravenøs administration af 1.500 mg hver 8. time.

Distribution

Proteinbinding er blevet fastlagt til at være fra 33 % til 50 % afhængigt af den anvendte metodologi. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen varierer fra 9,3 til 15,8 l/1,73 m² efter i.m.- eller i.v.-administration i dosisintervallet 250-1.000 mg. Cefuroximkoncentrationer over den mindste hæmmende koncentration for almindelige patogener kan opnås i tonsiller, sinusvæv, bronkial mucosa, knogler, pleuravæske, ledvæske, synovialvæske, interstitielvæske, galde, sputum og kammervæske. Cefuroxim passerer blodhjernebarrieren, når meninges er betændt.

Biotransformation

Cefuroxim metaboliseres ikke.

Elimination

Cefuroxim udskilles ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Halveringstiden i serum efter intramuskulær og intravenøs injektion er ca. 70 minutter. Cefuroxim genfindes næsten fuldstændigt (85-90 %) uomdannet i urinen i løbet af 24 timer efter administration. Størstedelen af cefuroxim udskilles inden for de første 6 timer. Den gennemsnitlige renale clearance varierer fra 114-170 ml/min/1,73 m² efter i.m.- eller i.v.-administration i dosisintervallet 250-1.000 mg.

Særlige patientpopulationer

Køn

Der blev ikke observeret forskelle i cefuroxims farmakokinetik mellem mænd og kvinder efter en enkelt i.v.-bolusinjektion af 1.000 mg cefuroxim som natriumsalt.

Ældre

Efter i.m.- eller i.v.-administration er absorption, distribution og udskillelse af cefuroxim hos ældre patienter svarende til hos yngre patienter med samme nyrefunktion. Idet der er større sandsynlighed for, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal dosis vælges med omhu, og det kan være hensigtsmæssigt at monitorere nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Halveringstiden af cefuroxim i serum er vist at være væsentligt forlænget hos nyfødte afhængigt af gestationsalder. Hos ældre spædbørn (> 3 uger gamle) og børn svarer halveringstiden i serum på 60-90 minutter til, hvad der er observeret hos voksne.

Nedsat nyrefunktion

Cefuroxim udskilles primært via nyrerne. Som for alle denne type antibiotika anbefales det, at dosis reduceres hos patienter med markant nedsat nyrefunktion (dvs. $Cl_{cr} < 20$ ml/minut) for at kompensere for den langsommere udskillelse (se pkt. 4.2). Cefuroxim fjernes effektivt ved hæmodialyse og peritoneal dialyse.

Nedsat leverfunktion

Eftersom cefuroxim primært elimineres via nyrerne, forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke farmakokinetikken af cefuroxim.

Sammenhæng mellem farmakokinetik og farmakodynamik

For cefalosporiner er det vist, at det vigtigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeks, der korrelerer med effekten *in vivo*, er den procent af tiden i doseringsintervallet (%T), hvor den ubundne koncentration ligger over den mindste hæmmende koncentration (MIC) af cefuroxim for de individuelle target-arter (dvs. $\%T_{>MIC}$).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Karcinogenicitetsstudier er ikke udført, men der er ikke evidens for karcinogen potentiale.

Aktiviteten af gamma-glutamyl-transpeptidase i urin fra rotter hæmmes af flere cefalosporiner, men denne hæmning er mindre udtalt ved cefuroxim. Dette kan have betydning ved interferens med kliniske laboratorieanalyser hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforlideligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Vejledning til rekonstitution

Tabel 4: Volumener, der skal tilsættes, og opløsningskoncentrationer, som kan anvendes, hvis der er behov for fraktionsdoser.

Volumener, der skal tilsættes og opløsningskoncentrationer, som kan anvendes, hvis der er behov for fraktionsdoser			
Størrelse på hætteglas		Mængde vand, der skal tilsættes (ml)	Omtrentlig cefuroxim-koncentration (mg/ml)**
250 mg pulver til injektionsvæske, opløsning			
250 mg	intramuskulær	1 ml	216
	intravenøs	mindst 2 ml	116
500 mg pulver til injektionsvæske, opløsning			
500 mg	intramuskulær	2 ml	216
750 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning			
750 mg	intramuskulær	3 ml	216
	intravenøs bolus	mindst 6 ml	116
	intravenøs infusion	mindst 6 ml	116
1 g pulver til injektionsvæske, opløsning			
1 g	intramuskulær	4 ml	216
	intravenøs bolus	10 ml	94
1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning			

1,5 g	intramuskulær intravenøs bolus intravenøs infusion	6 ml mindst 15 ml 15 ml*	216 94 94
2 g pulver til infusionsvæske, opløsning			
2 g	intravenøs infusion	20 ml	94

* Rekonstitueret opløsning skal tilsættes til 50 eller 100 ml forligelig infusionsvæske (se oplysninger om forligelighed nedenfor).

** Det endelige volumen af den rekonstituerede opløsning af cefuroxim øges på grund af fortrængningsfaktoren for lægemiddelstoffet, hvilket resulterer i de ovenfor listede koncentrationer i mg/ml.

Zinacef 750 mg og 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)

Klargøring af opløsning til intravenøs infusion

Indholdet i Monovial-hætteglasset tilsættes til infusionsposer med lille volumen, som indeholder 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske eller 5 % glucose-injektionsvæske eller en anden forligelig injektionsvæske.

1. Træk den aftagelige øverste del af etiketten af og fjern hættten.
2. Stik kanylen i Monovial-hætteglasset i den additive port på infusionsposen.
3. For at aktivere skubbes plast-kanyleholderen på Monovial-hætteglasset ned på hætteglassets skulder, indtil det klikker på plads.
4. Idet hætteglasset holdes i opret position, fyldes det ca. totredjedele ved at klemme posen adskillige gange.
5. Ryst hætteglasset, indtil cefuroximnatrium er fuldstændig opløst.
6. Idet hætteglasset holdes øverst, overføres det opløste cefuroximnatrium til infusionsposen ved at klemme og give slip på posen.
7. Gentag trin 4 til 6 for at skylle hætteglasset. Bortskaf det tomme Monovial-hætteglas på sikker vis. Kontroller, at pulveret er opløst, og at der ikke er hul på posen.

Forligelighed

1,5 g cefuroximnatrium rekonstitueret med 15 ml vand til injektionsvæsker kan tilsættes til injektionsvæske med metronidazol (500 mg/100 ml), og begge bevarer deres aktivitet i op til 24 timer ved temperaturer under 25 °C.

1,5 g cefuroximnatrium er forligeligt med azlocillin 1 g (i 15 ml) eller 5 g (i 50 ml) i op til 24 timer ved 4 °C og 6 timer ved temperaturer under 25 °C.

Cefuroximnatrium (5 mg/ml) i 5 % w/v eller 10 % w/v xylitol-injektionsvæske kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C.

Cefuroximnatrium er forligeligt med vandige opløsninger indeholdende op til 1 % lidocainhydrochlorid.

Cefuroximnatrium er forligeligt med infusionsvæskeerne listet nedenfor. Aktiviteten vil være bevaret i op til 24 timer ved stuetemperatur i:

- 0,9 % w/v natriumchlorid-injektionsvæske BP
- 5 % glucoseinjektionsvæske BP
- 0,18 % w/v natriumchlorid med 4 % glucose-injektionsvæske BP
- 5 % glucose med 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske
- 5 % glucose med 0,45 % natriumchlorid-injektionsvæske
- 5 % glucose med 0,225 % natriumchlorid-injektionsvæske
- 10 % glucoseinjektionsvæske
- 10 % invertsukker i vand til injektionsvæsker
- Ringer injektionsvæske USP
- Ringerlactat injektionsvæske USP
- M/6 natriumlactat-injektionsvæske
- Sammensat natriumlactat-injektionsvæske BP (Hartmanns injektionsvæske).

Stabiliteten af cefuroximnatrium i 0,9 % w/v natriumchlorid-injektionsvæske BP og i 5 % glucoseinjektionsvæske påvirkes ikke af hydrocortisonnatriumphosphat. Cefuroximnatrium er desuden fundet forligeligt i 24 timer ved stuetemperatur, når det administreres som i.v.-infusion sammen med:

Heparin (10 og 50 enheder/ml) i 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske; kaliumchlorid (10 og 40 mEqL) i 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf.}

{fax}

{e-mail}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 500 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1 g pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 2 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Cefuroxim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Zinacef 250 mg, 750 mg og 1,5 g pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef 250 mg, 750 mg og 1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Intramuskulær eller intravenøs anvendelse.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg og 1 g pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Intramuskulær eller intravenøs anvendelse.

Zinacef 750 mg, 1,5 g og 2 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Intravenøs anvendelse.

Zinacef 750 mg og 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)
Intravenøs anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 500 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1 g pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 2 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Cefuroxim

Zinacef 250 mg, 750 mg og 1,5 g pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef 250 mg, 750 mg og 1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
i.m./i.v.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg og 1 g pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
i.m./i.v.

Zinacef 750 mg, 1,5 g og 2 g pulver til infusionsvæske, opløsning
i.v.

Zinacef 750 mg og 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)
i.v.

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 500 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1 g pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 2 g pulver til infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 250 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 750 mg pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)
Zinacef og relaterede navne (se bilag I) 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Cefuroxim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zinacef
3. Sådan får du Zinacef
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zinacef er et antibiotikum, der anvendes til voksne og børn. Det virker ved at dræbe bakterier, som forårsager infektioner. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes *cefalosporiner*.

Zinacef anvendes til at behandle infektioner i:

- lungerne eller brystkassen
- urinvejene
- huden og bløddele
- maven.

Zinacef anvendes desuden:

- til forebyggelse af infektioner i forbindelse med operationer.

2. Det skal du vide, før du får Zinacef

Du må ikke få Zinacef:

- **hvis du er allergisk** (*overfølsom*) over for **antibiotika af typen cefalosporiner** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zinacef (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion (*overfølsomhedsreaktion*) over for antibiotika af typen betalaktamer (penicilliner, monobaktamer og carbapenemer).

➔ **Tal med lægen, før** du får Zinacef, hvis du mener, at dette gælder for dig. Du må ikke få Zinacef.

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal holde øje med visse symptomer, såsom overfølsomhedsreaktioner og gener fra mave-tarmkanalen som f.eks. diarré, mens du får Zinacef. Dette vil nedsætte risikoen for eventuelle problemer. Se ("*Tilstande, du skal holde øje med*") under punkt 4. Hvis du er overfølsom over for andre typer af antibiotika, såsom penicillin, kan du muligvis også være overfølsom over for Zinacef.

Hvis du skal have taget en blod- eller urinprøve

Zinacef kan påvirke analyseresultaterne af urin- eller blodprøver for sukker og en blodprøve, der kaldes *Coombs' test*. Hvis du skal have taget prøver:

➔ **Fortæl den person, der tager prøven**, at du har fået Zinacef.

Brug af anden medicin sammen med Zinacef

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Anden medicin kan påvirke virkningen af Zinacef eller øge risikoen for, at du får bivirkninger. Disse inkluderer:

- **aminoglykosid-antibiotika**
 - **vanddrivende tabletter** (diuretika), såsom furosemid
 - **probenecid**
 - *blodfortyndende medicin* (orale antikoagulantika).
- ➔ **Tal med lægen**, hvis dette gælder for dig. Det kan være nødvendigt med ekstra kontroller, mens du får Zinacef, for at undersøge din nyrefunktion.

P-piller

Zinacef kan nedsætte virkningen af p-piller. Hvis du tager p-piller, skal du også bruge **prævention, der danner en barriere** (såsom kondom), mens du bliver behandlet med Zinacef. Spørg lægen til råds.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Tal med lægen, inden du får Zinacef:

- hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid
- hvis du ammer.

Lægen vil afveje fordelene ved at behandle dig med Zinacef over for risikoen for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke maskiner, hvis du ikke føler dig godt tilpas.

Zinacef indeholder natrium

Du skal tage højde for natriumindholdet, hvis du følger en kostplan med et kontrolleret indhold af natrium.

<u>Zinacef styrke</u>	<u>Natriumindhold pr. hætteglas</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. Sådan får du Zinacef

Du vil normalt få Zinacef af en læge eller en sygeplejerske. Det kan gives som **drop** (intravenøs infusion) eller som en **injektion** direkte i en blodåre (vene) eller i en muskel.

Den sædvanlige dosis

Lægen vil bestemme den korrekte dosis af Zinacef for dig. Dosis afhænger af infektionens sværhedsgrad og type, om du får andre antibiotika, din vægt og alder og af, hvor godt dine nyrer fungerer.

Nyfødt (0-3 uger)

For hvert kg, barnet vejer, skal det have 30 mg til 100 mg Zinacef om dagen fordelt på 2 eller 3 doser.

Spædbørn (over 3 uger) og børn

For hvert kg, barnet vejer, skal det have 30 til 100 mg Zinacef om dagen fordelt på 3 eller 4 doser.

Voksne og unge

750 mg til 1,5 g Zinacef om dagen fordelt på 2, 3 eller 4 doser. Højeste dosis er 6 g om dagen.

Patienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, vil lægen måske ændre din dosis.

➔ **Tal med lægen**, hvis dette gælder for dig.

4. Bivirkninger

Zinacef kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilstande, som du skal holde øje med

Et lille antal af de personer, som får Zinacef får en allergisk reaktion eller en hudreaktion, som kan blive alvorlig. Symptomer på disse reaktioner inkluderer:

- **alvorlig allergisk reaktion.** Symptomer omfatter **hævet og kløende udslæt, hævelser**, undertiden i ansigtet eller munden, hvilket kan forårsage **vejrtrækningsbesvær**
- **udslæt**, der kan danne **blærer**, og som ligner **små målskiver** (mørk plet i midten omgivet af et lysere område omsluttet af en mørk ring)
- **et udbredt udslæt med blæredannelse og afskalning af huden** (dette kan være tegn på *Stevens-Johnsons syndrom* eller *toksisk epidermal nekrolyse*)
- **svampeinfektioner.** I sjældne tilfælde kan medicin som Zinacef medføre overvækst af en gærsvamp (*Candida*) i kroppen, hvilket kan medføre svampeinfektioner (såsom trøske). Der er større risiko for denne bivirkning, hvis du får Zinacef i en længere periode.

- ➔ **Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får et eller flere af disse symptomer.**

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer:**

- smerter ved injektionsstedet, hævelse og rødme langs en blodåre (vene).

- ➔ **Tal med lægen**, hvis noget af dette bekymrer dig.

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- stigning i koncentrationen af stoffer (*enzym*er), der bliver dannet i leveren
- forandringer i antal hvide blodlegemer (*neutropeni* eller *eosinofili*)
- nedsat antal røde blodlegemer (*anæmi*).

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer:**

- hududslæt, kløende, hævet udslæt (*nældefeber*)
- diarré, kvalme, mavesmerter.

- ➔ **Tal med lægen**, hvis du får nogle af disse bivirkninger.

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- nedsat antal hvide blodlegemer (*leukopeni*)
- stigning i koncentrationen af bilirubin (et stof, der bliver dannet i leveren)
- positiv Coombs' test.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er set hos meget få personer, men den nøjagtige hyppighed kendes ikke:

- svampeinfektioner
- høj temperatur (*feber*)
- allergiske reaktioner
- tyktarmsbetændelse, hvilket kan forårsage diarré, ofte med blod og slim, samt mavesmerter
- betændelse i nyrer og blodkar
- røde blodlegemer, der ødelægges for hurtigt (*hæmolytisk anæmi*)
- udslæt, der kan danne blærer, og som ligner små målskiver (mørk plet i midten omgivet af et lysere område omsluttet af en mørk ring - *erythema multiforme*).

- ➔ **Tal med lægen**, hvis du får nogle af disse bivirkninger.

Bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- nedsat antal blodplader (celler, der får blodet til at størkne - *trombocytopeni*)
- stigning i koncentrationen af urinstof-nitrogen og kreatinin i blodet.

Hvis du får bivirkninger

- ➔ **Tal med lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet**, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

[Udfyldes nationalt]

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Lægen eller sundhedspersonalet vil bortskaffe medicin, der ikke længere skal anvendes.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zinacef indeholder:

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

250 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Østrig – Curocef

Danmark, Finland, Grækenland, Ungarn, Irland, Litauen, Malta, Holland, Norge, Polen, Spanien, Sverige, Storbritannien – Zinacef

Italien – Curoxim

Frankrig - Zinnat

500 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Italien – Curoxim

750 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Østrig – Curocef

Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Finland, Grækenland, Ungarn, Island, Irland, Litauen, Luxembourg, Malta, Holland, Norge, Polen, Portugal, Rumænien, Slovenien, Spanien, Sverige, Storbritannien – Zinacef

Italien – Curoxim

Frankrig - Zinnat

1 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Italien – Curoxim

1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Østrig – Curocef

Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Finland, Grækenland, Ungarn, Island, Irland, Litauen, Luxembourg, Holland, Norge, Polen, Rumænien, Slovenien, Spanien, Sverige, Storbritannien – Zinacef

Frankrig - Zinnat

2 g pulver til infusionsvæske, opløsning

Italien – Curoxim

750 mg Monovial pulver til infusionsvæske, opløsning

Italien – Curoxim Monovial

1,5 g Monovial pulver til infusionsvæske, opløsning

Belgien, Luxembourg – Zinacef

Italien – Curoxim Monovial

Denne indlægsseddel blev senest revideret {MM/ÅÅÅÅ}

<-----

--

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Vejledning til rekonstitution

Volumener, der skal tilsættes, og opløsningskoncentrationer, som kan anvendes, hvis der er behov for fraktionsdoser.

Volumener, der skal tilsættes og opløsningskoncentrationer, som kan anvendes, hvis der er behov for fraktionsdoser			
<u>Størrelse på hætteglas</u>		<u>Mængde vand, der skal tilsættes (ml)</u>	Omtrentlig cefuroxim-koncentration (mg/ml)**
250 mg pulver til injektionsvæske, opløsning			
250 mg	intramuskulær	1 ml	216
	intravenøs	mindst 2 ml	116
500 mg pulver til injektionsvæske, opløsning			
500 mg	intramuskulær	2 ml	216
750 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning			
750 mg	intramuskulær	3 ml	216
	intravenøs bolus	mindst 6 ml	116
	intravenøs infusion	mindst 6 ml	116
1 g pulver til injektionsvæske, opløsning			
1 g	intramuskulær	4 ml	216
	intravenøs bolus	10 ml	94
1,5 g pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning			
1,5 g	intramuskulær	6 ml	216
	intravenøs bolus	mindst 15 ml	94
	intravenøs infusion	15 ml*	94
2 g pulver til infusionsvæske, opløsning			
2 g	intravenøs infusion	20 ml	94

* Rekonstitueret opløsning skal tilsættes til 50 eller 100 ml forligelig infusionsvæske (se oplysninger om forligelighed nedenfor).

**** Det endelige volumen af den rekonstituerede opløsning af cefuroxim øges på grund af fortrængningsfaktoren for lægemiddelstoffet, hvilket resulterer i de ovenfor listede koncentrationer i mg/ml.**

Zinacef 750 mg og 1,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning (Monovial)

Klargøring af opløsning til intravenøs infusion

Indholdet i Monovial-hætteglasset tilsættes til infusionsposer med lille volumen, som indeholder 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske eller 5 % glucose-injektionsvæske eller en anden forligelig injektionsvæske.

1. Træk den aftagelige øverste del af etiketten af og fjern hættten.
2. Stik kanylen i Monovial-hætteglasset i den additive port på infusionsposen.
3. For at aktivere skubbes plast-kanyleholderen på Monovial-hætteglasset ned på hætteglassets skulder, indtil det klikker på plads.
4. I det hætteglasset holdes i opret position, fyldes det ca. totredjedele ved at klemme posen adskillige gange.
5. Ryst hætteglasset, indtil cefuroximnatrium er fuldstændig opløst.
6. I det hætteglasset holdes øverst, overføres det opløste cefuroximnatrium til infusionsposen ved at klemme og give slip på posen.
7. Gentag trin 4 til 6 for at skylle hætteglasset. Bortskaf det tomme Monovial-hætteglas på sikker vis. Kontroller, at pulveret er opløst, og at der ikke er hul på posen.

Forlidelighed

1,5 g cefuroximnatrium rekonstitueret med 15 ml vand til injektionsvæsker kan tilsættes til injektionsvæske med metronidazol (500 mg/100 ml), og begge bevarer deres aktivitet i op til 24 timer ved temperaturer under 25 °C.

1,5 g cefuroximnatrium er forlideligt med azlocillin 1 g (i 15 ml) eller 5 g (i 50 ml) i op til 24 timer ved 4 °C og 6 timer ved temperaturer under 25 °C.

Cefuroximnatrium (5 mg/ml) i 5 % w/v eller 10 % w/v xylitol-injektionsvæske kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C.

Cefuroximnatrium er forlideligt med vandige opløsninger indeholdende op til 1 % lidocainhydrochlorid.

Cefuroximnatrium er forlideligt med infusionsvæskerne listet nedenfor. Aktiviteten vil være bevaret i op til 24 timer ved stuetemperatur i:

- 0,9 % w/v natriumchlorid-injektionsvæske BP
- 5 % glucoseinjektionsvæske BP
- 0,18 % w/v natriumchlorid med 4 % glucoseinjektionsvæske BP
- 5 % glucose med 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske
- 5 % glucose- med 0,45 % natriumchlorid-injektionsvæske
- 5 % glucose med 0,225 % natriumchlorid-injektionsvæske
- 10 % glucoseinjektionsvæske
- 10 % invertsukker i vand til injektionsvæsker
- Ringer injektionsvæske USP
- Ringerlactat injektionsvæske USP
- M/6 natriumlactat-injektionsvæske
- Sammensat natriumlactat-injektionsvæske BP (Hartmanns injektionsvæske).

Stabiliteten af cefuroximnatrium i 0,9 % w/v natriumchlorid-injektionsvæske BP og i 5 % glucoseinjektionsvæske påvirkes ikke af hydrocortisonnatriumphosphat.

Cefuroximnatrium er desuden fundet forlideligt i 24 timer ved stuetemperatur, når det administreres som i.v.-infusion sammen med:

- Heparin (10 og 50 enheder/ml) i 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske; kaliumchlorid (10 og 40 mEqL) i 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske.