

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Opmerking: Deze SmPC, etikettering en bijsluiter betreft de versie die geldig is op het tijdstip van de Commissie Beslissing.

Na de Commissie Beslissing zullen de Registratieautoriteiten van de betreffende lidstaat, in samenwerking met de Referentie Lidstaat, de productinformatie updaten indien dat nodig is. Daarom is het mogelijk dat deze SmPC, etikettering en bijsluiter niet de huidige tekst weergeven.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 g poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

<u>Sterkte Zinacef</u>	<u>Hoeveelheid natrium per injectieflacon</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. FARMACEUTISCHE VORM

250 mg, 750 mg, 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie

Poeder voor oplossing voor injectie

[nationaal te implementeren]

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

[nationaal te implementeren]

250 mg, 750 mg, 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

[nationaal te implementeren]

750 mg, 1,5 g, 2 g poeder voor oplossing voor infusie

Poeder voor oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

750 mg, 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)

Poeder voor oplossing voor infusie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zinacef is geïndiceerd voor de behandeling van de hieronder genoemde infecties bij volwassenen en kinderen, inclusief neonaten (vanaf de geboorte) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Community acquired pneumonie
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis
- Gecompliceerde urineweginfecties inclusief pyelonefritis
- Weke-deleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties
- Intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4)
- Profylaxe tegen infectie bij operaties aan het maag-darmstelsel (inclusief slokdarm), orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische ingrepen (inclusief sectio caesarea)

Bij de behandeling en preventie van infecties waarbij het zeer waarschijnlijk is dat anaerobe organismen aanwezig zijn, moet cefuroxim met aanvullende passende antibacteriële middelen worden toegediend.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen wat betreft het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 1. Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Indicatie	Dosering
Community acquired pneumonie en acute exacerbaties van chronische bronchitis	750 mg elke 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Weke-deleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties	
Intra-abdominale infecties	
Gecompliceerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis	1,5 g elke 8 uur (intraveneus of intramusculair)
Ernstige infecties	750 mg elke 6 uur (intraveneus) 1,5 g elke 8 uur (intraveneus)
Profylaxe tegen infectie bij operaties aan het maag-darmstelsel, gynaecologische (inclusief sectio caesarea) en orthopedische ingrepen.	1,5 g bij de inductie van de anesthesie. Dit kan worden aangevuld met twee 750 mg doses (intramusculair) na 8 uur en 16 uur
Profylaxe tegen infectie bij cardiovasculaire en oesofageale operaties	1,5 g bij de inductie van de anesthesie gevolgd door 750 mg (intramusculair) elke 8 uur gedurende de volgende 24 uur

Tabel 2. Kinderen < 40 kg

	Zuigelingen en peuters > 3 weken en kinderen < 40 kg	Neonaten en zuigelingen (geboorte tot 3 weken)
Community acquired pneumonie	30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus) toegediend verdeeld over 3 of 4 doses; een dosis van 60 mg/kg/dag is geschikt voor de meeste infecties	30 tot 100 mg/kg/dag (intraveneus) toegediend verdeeld over 2 of 3 doses (zie rubriek 5.2)
Gecomplieerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis		
Weke-deleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties		
Intra-abdominale infecties		

Verminderde nierfunctie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Daarom wordt, net als bij andere dergelijke antibiotica, bij patiënten met duidelijke verminderde nierfunctie aanbevolen om de dosering Zinacef te verlagen ter compensatie voor de tragere uitscheiding.

Tabel 3. Aanbevolen doses voor Zinacef bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring	T_{1/2} (uur)	Dosis in mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	Verlaging van de standaarddosis (750 mg tot 1,5 g driemaal daags) is niet nodig
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg tweemaal daags
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	Eenmaal daags 750 mg
Patiënten met hemodialyse	3,75	Na afloop van elke hemodialyse moet een volgende dosis van 750 mg intraveneus of intramusculair worden toegediend; naast parenteraal gebruik kan cefuroximnatrium worden opgenomen in de peritoneale dialysevloeistof (meestal 250 mg voor elke 2 liter dialysevloeistof)
Patiënten met nierfalen die op de intensive care afdeling worden behandeld met CAVH (continue arterioveneuze hemodialyse) of HF (hoge-flux hemofiltratie)	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg tweemaal daags; voor lage-flux-hemofiltratie, volg de aanbevolen dosering bij verminderde nierfunctie

Afgenomen leverfunctie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met leverdisfunctie zal dit naar verwachting geen effect zal hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Wijze van toediening

Zinacef moet worden toegediend door intraveneuze injectie over een periode van 3 tot 5 minuten rechtstreeks in een ader of via een druppelinfuus of infuus van 30 tot 60 minuten, of via diepe intramusculaire injectie. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6. 750 mg, 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial).

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cefuroxim of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor cefalosporine-antibiotica.

Een geschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie) voor elke andere vorm van bètalactamantibiotica (penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Net zoals bij alle bètalactamantibiotica, zijn ernstige en incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties, moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden gestaakt en moeten gepaste noodmaatregelen worden genomen.

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

Gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica of aminoglycosiden

Hooggedoseerde cefalosporine-antibiotica moeten voorzichtig worden toegediend aan patiënten die gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica ontvangen, zoals furosemide of aminoglycosiden. Bij gebruik van deze combinaties is verminderde nierfunctie gemeld. De nierfunctie moet worden bewaakt bij ouderen en patiënten met bekende, pre-existerende verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Overgroei van niet-gevoelige micro-organismen

Het gebruik van cefuroxim kan leiden tot overgroei van *Candida*. Langdurig gebruik kan tevens leiden tot de overgroei van andere niet-gevoelige micro-organismen (bijv. enterokokken en *Clostridium difficile*), waarvoor onderbreking van de behandeling wellicht noodzakelijk is (zie rubriek 4.8).

Pseudomembraneuze colitis in samenhang met antibacteriële middelen is gemeld bij de toepassing van cefuroxim, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Deze diagnose moet worden overwogen bij patiënten met diarree tijdens of na toediening van cefuroxim (zie rubriek 4.8). Het staken van de behandeling met cefuroxim en de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Intra-abdominale infecties

Vanwege het werkingsspectrum is cefuroxim niet geschikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door Gram-negatieve niet-fermenterende bacteriën (zie rubriek 5.1).

Verstoring van diagnostische tests

De ontwikkeling van een positieve Coombs-test in combinatie met het gebruik van cefuroxim kan leiden tot een verstoring van kruisproeven met bloed (zie rubriek 4.8).

Bij koperreductiemethoden (Benedict, Fehling, Clinitest) kan een lichte verstoring worden waargenomen. Dit zal echter niet leiden tot vals-positieve resultaten, zoals bij enkele andere cefalosporines kan voorkomen.

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

Belangrijke informatie over de hulpstoffen

Zinacef poeder voor oplossing voor injectie en infusie bevat natrium. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten op een natriumbeperkt dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cefuroxim kan de darmflora beïnvloeden, met als gevolg een lagere oestrogeenreabsorptie en verminderde werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva.

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van probenecide verlengt de uitscheiding van het antibioticum en produceert een verhoogde piekserumconcentratie.

Potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en lisdiuretica

Behandeling met een hoge dosis cefalosporines dient met voorzichtigheid te gebeuren bij patiënten die met sterk-werkende diuretica (zoals furosemide) of potentieel nefrotoxische preparaten (zoals aminoglycosideantibiotica) worden behandeld, omdat met zulke combinaties een verminderde nierfunctie niet kan worden uitgesloten.

Overige indicaties

Bepaling van bloed-/plasmaglucosespiegels: zie rubriek 4.4

Gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan leiden tot verhoogde international normalised ratio (INR).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte hoeveelheden gegevens beschikbaar over het gebruik van cefuroxim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Zinacef mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het voordeel zwaarder weegt dan het risico.

Er is aangetoond dat cefuroxim de placenta passeert en na intramusculaire of intraveneuze toediening aan de moeder worden therapeutische niveaus bereikt in het amnionvocht en navelstrengbloed.

Borstvoeding

Cefuroxim wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Er worden geen bijwerkingen bij therapeutische doses verwacht, hoewel een risico van diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen niet kan worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met cefuroxim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van cefuroximnatrium op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit voortplantingsonderzoeken bij dieren zijn geen effecten gebleken op de vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van cefuroxim op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van de bekende bijwerkingen is het onwaarschijnlijk dat cefuroxim een invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn neutropenie, eosinofilie, tijdelijke stijging van leverenzymen of bilirubine, vooral bij patiënten met pre-existerende leverziekte, maar er zijn geen aanwijzingen voor schade aan de lever en reacties op de injectieplaats.

De aan onderstaande bijwerkingen toegekende frequentie categorieën zijn schattingen, want voor de meeste bijwerkingen zijn er geen geschikte gegevens beschikbaar voor het berekenen van de incidentie. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen waarmee cefuroximnatrium gepaard gaat, variëren, afhankelijk van de indicatie.

Er zijn gegevens uit klinische onderzoeken gebruikt om de frequentie te bepalen van zeer vaak voorkomende tot zelden voorkomende bijwerkingen. De frequenties die aan alle andere bijwerkingen werden toegekend (d.w.z. die met een frequentie van $<1/10.000$ voorkwamen), werden voornamelijk bepaald met behulp van post-marketinggegevens en berusten op een meldingspercentage en niet zozeer op de ware frequentie.

Hieronder staan behandelingsgerelateerde bijwerkingen van alle graden vermeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse van de MedDRA, de frequentie en ernst. De volgende conventie is gehanteerd voor de classificatie van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>			overgroei van <i>Candida</i> , overgroei van <i>Clostridium difficile</i>
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	neutropenie, eosinofilie, verlaagde hemoglobineconcentratie	leukopenie, positieve Coombs-test	trombocytopenie, hemolytische anemie
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>			geneesmiddelenkoorts, interstitiële nefritis, anafylaxie, cutane vasculitis
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>		gastro-intestinale stoornis	pseudomembraneuze colitis
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	tijdelijke stijging van leverenzymen	tijdelijke stijging van bilirubine	
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		huiduitslag, urticaria en pruritus	erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom, angioneurotisch oedeem
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>			verhogingen in serumcreatinine, verhogingen in bloedureumstikstof en verlaagde creatinineklaring (zie rubriek 4.4)
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	reacties op de injectieplaats, waaronder mogelijk pijn en tromboflebitis		
Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen Cefalosporinen als klasse worden vaak geabsorbeerd op het oppervlak van rode bloedcelmembranen en reageren met antilichamen die tegen het geneesmiddel zijn gericht, hetgeen leidt tot een positieve Coombs-test (met mogelijke verstoring van kruisproeven met bloed) en zeer zelden hemolytische anemie.			

Voorbijgaande stijgingen van serumleverenzymen of bilirubine zijn waargenomen, die meestal reversibel zijn.

De kans op pijn op de intramusculaire injectieplaats is groter bij hogere doses. Het is echter onwaarschijnlijk dat deze pijn een reden is om de behandeling te staken.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel voor cefuroximnatrium bij kinderen komt overeen met het profiel bij volwassenen.

4.9 Overdosering

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

De cefuroximserumspiegels kunnen worden verlaagd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tweedegeneratiecefalosporinen, ATC-code: J01DC02.

Werkingsmechanisme

Cefuroxim remt de synthese van bacteriële celwanden na hechting aan penicillinebindende eiwitten (PBP's). Dit leidt tot een onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan), hetgeen leidt tot bacteriële cellysis en celdood.

Resistentiemechanisme

Bacteriële resistentie tegen cefuroxim kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bètalactamasen waaronder (maar niet beperkt tot) breedspectrumbètalactamasen (ESBL's), en AmpC-enzymen, die opgewekt of stabiel onderdrukt kunnen zijn in bepaalde aerobe Gram-negatieve bacteriesoorten
- verminderde affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor cefuroxim
- impermeabiliteit van de buitenste membraan, hetgeen de toegang beperkt van cefuroxim tot penicillinebindende eiwitten in Gram-negatieve bacteriën
- bacteriële effluxpompen

Organismen die resistentie hebben verkregen tegen andere injecteerbare cefalosporinen zullen naar verwachting ook resistent zijn tegen cefuroxim. Afhankelijk van het resistentiemechanisme zullen organismen die resistentie hebben verkregen tegen penicillinen, een verminderde gevoeligheid of weerstand tegen cefuroxim laten zien.

Cefuroximnatrium breekpunten

De breekpunten voor de minimale inhiberende concentratie (MIC) die zijn vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn:

Micro-organisme	Breekpunten (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>

<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	NB ³	NB ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C en G	NB ⁴	NB ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (overige)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Niet-soortgerelateerde breekpunten ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ De cefalosporinebreekpunten voor *Enterobacteriaceae* zullen alle klinisch relevante resistentiemechanismen aantonen (inclusief ESBL en door plasmide gemedieerde AmpC). Sommige stammen die bètalactamasen produceren, zijn gevoelig of middelmatig gevoelig voor derde- of vierdegeneratiecefalosporinen met deze breekpunten en moeten worden gemeld zoals ze worden aangetroffen, d.w.z. de aan- of afwezigheid van een ESBL is op zich niet van invloed op de indeling van gevoeligheid. In veel regio's worden detectie en karakterisering van ESBL aanbevolen of zijn deze verplicht voor infectiebestrijdingsdoeleinden.

² Breekpunt is uitsluitend gerelateerd aan een dosering van 1,5 g × 3 en aan *E. coli*, *P. mirabilis* en *Klebsiella* spp.

³ Gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporinen wordt afgeleid van de gevoeligheid voor meticilline; dat geldt niet voor ceftazidim en cefixim en ceftibuten, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt bij stafylokokkeninfecties.

⁴ De gevoeligheid voor bètalactam van bètahemolytische streptokokkengroepen A, B, C en G wordt afgeleid van de penicillinegevoeligheid.

⁵ Breekpunten zijn van toepassing op dagelijkse intraveneuze dosering van 750 mg × 3 en een hoge dosering van minstens 1,5 g × 3.

S=gevoelig, R=resistent.

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografische en in de loop der tijd wijzigen voor de geselecteerde soorten en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zonodig moet deskundig advies worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie bekend is en de bruikbaarheid van het middel voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

Cefuroxim is gewoonlijk actief tegen de volgende micro-organismen *in vitro*.

<u>Algemeen gevoelige soorten</u>
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelig) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans-groep)
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Micro-organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</u>
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</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. (behalve <i>P. vulgaris</i>)

<i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Gram-positieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<u>Inherent resistente micro-organismen</u>
<u>Gram-positieve aerobe bacteriën:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gram-positieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Overige:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Alle meticillinegevoelige *S. aureus* zijn resistent tegen cefuroxim.

Er is *in vitro* aangetoond dat de activiteiten van de combinatie van cefuroximmatrium en aminoglycoside-antibiotica elkaar op zijn minst aanvullen met soms aanwijzingen van synergie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire (IM) injectie van cefuroxim aan gezonde vrijwilligers, varieerden de gemiddelde pieks serumconcentraties van 27 tot 35 µg/ml bij een dosis van 750 mg en van 33 tot 40 µg/ml bij een dosis van 1.000 mg, en deze werden bereikt binnen 30 tot 60 minuten na toediening. Na intraveneuze (IV) doses van 750 en 1.500 mg, bedroegen de serumconcentraties na 15 minuten respectievelijk circa 50 en 100 µg/ml.

AUC en C_{max} blijken lineair toe te nemen met een verhoging van de dosis binnen het enkelvoudige dosisbereik van 250 tot 1.000 mg na IM en IV toediening. Er waren geen aanwijzingen van ophoping van cefuroxim in het serum van gezonde vrijwilligers na herhaalde intraveneuze toediening van doses van 1.500 mg elke 8 uur.

Distributie

Er is eiwitbinding vastgesteld van 33 tot 50%, afhankelijk van de gebruikte methodologie. Het gemiddelde distributievolume varieert van 9,3 tot 15,8 l/1,73 m² na IM of IV toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1.000 mg. Cefuroximconcentraties boven de minimale inhiberende concentratie voor de algemeen voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in de amandelen, sinusweefsel, bronchusslijmvliezen, bot, pleuravocht, gewrichtsvocht, synoviaal vocht, interstitieel vocht, gal, sputum en oogkamervocht. Cefuroxim passeert de bloed-hersenbarrière wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn.

Biotransformatie

Cefuroxim wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Cefuroxim wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. De serumhalfwaardetijd na hetzij intramusculaire hetzij intraveneuze injectie bedraagt circa 70 minuten. Binnen 24 uur na toediening is onveranderd cefuroxim bijna volledig (85 tot 90%) uitgescheiden in de urine. Het grootste deel van cefuroxim wordt binnen de eerste 6 uur uitgescheiden. De gemiddelde renale klaring varieert van 114 tot 170 ml/min/1,73 m² na IM of IV toediening binnen het dosisbereik van 250 tot 1.000 mg.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht

Er werden geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cefuroxim tussen mannen en vrouwen na een enkelvoudige IV bolusinjectie van 1.000 mg cefuroxim als natriumzout.

Ouderen

Na IM of IV toediening zijn de absorptie, distributie en uitscheiding van cefuroxim bij oudere patiënten vergelijkbaar met die van jongere patiënten met gelijke nierfunctie. Aangezien bij oudere patiënten de kans op een verminderde nierfunctie groter is, moet er zorgvuldigheid worden betracht bij de keuze van de dosis cefuroxim en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te bewaken (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er is aangetoond dat de serumhalfwaardetijd van cefuroxim aanzienlijk verlengd is bij neonaten, overeenkomstig de gestatieleeftijd. Echter, bij oudere zuigelingen (>3 weken) en bij kinderen is de serumhalfwaardetijd van 60 tot 90 minuten vergelijkbaar met die zoals waargenomen bij volwassenen.

Verminderde nierfunctie

Cefuroxim wordt primair door de nieren uitgescheiden. Net als bij andere vergelijkbare antibiotica wordt er bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie (d.w.z. $Cl_{cr} < 20$ ml/minuut) aanbevolen om de dosering cefuroxim te verlagen ter compensatie voor de tragere excretie (zie rubriek 4.2). Cefuroxim wordt effectief verwijderd door hemodialyse en peritoneale dialyse.

Afgenomen leverfunctie

Aangezien cefuroxim voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, zal leverdisfunctie naar verwachting geen effect hebben op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

Er is aangetoond dat de belangrijkste farmacokinetisch-farmacodynamische index die correleert met werkzaamheid *in vivo* van cefalosporinen, het percentage is van het dosisinterval (%T) waarbij de niet-gebonden concentratie boven de minimale inhiberende concentratie (MIC) van cefuroxim voor individuele doelsoorten blijft (d.w.z. %T>MIC).

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit; er zijn echter geen aanwijzingen die duiden op een carcinogeen potentieel.

De activiteit van gammaglutamyltranspeptidase in rattenurine wordt geremd door diverse cefalosporinen; de mate van remming is echter minder bij cefuroxim. Dit kan significant zijn bij de verstoring van klinische laboratoriumtests bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie

Tabel 4. Aanvulvolumes en oplossingsconcentraties, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn.

Aanvulvolumes en concentratie van de oplossingen, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn			
<u>Formaat injectieflacon</u>		<u>Hoeveelheid toe te voegen water (ml)</u>	cefuroximconcentratie (mg/ml) bij benadering**
250 mg poeder voor oplossing voor injectie			
250 mg	intramusculair	1 ml	216
	intraveneus	ten minste 2 ml	116
500 mg poeder voor oplossing voor injectie			
500 mg	intramusculair	2 ml	216
750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
750 mg	intramusculair	3 ml	216
	intraveneuze bolus	ten minste 6 ml	116
	intraveneuze infusie	ten minste 6 ml	116
1 g poeder voor oplossing voor injectie			
1 g	intramusculair	4 ml	216
	intraveneuze bolus	10 ml	94
1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie			

1,5 g	intramusculair intraveneuze bolus intraveneuze infusie	6 ml ten minste 15 ml 15 ml*	216 94 94
2 g poeder voor oplossing voor infusie			
2 g	intraveneuze infusie	20 ml	94

* Gereconstitueerde oplossing toe te voegen aan 50 of 100 ml verenigbare infusievloeistof (zie informatie betreffende verenigbaarheid hieronder)

****Het resulterende volume van de cefuroximoplossing in het reconstitutiemedium is toegenomen vanwege de verplaatsingsfactor van de geneesmiddelstof, resulterend in de vermelde concentraties in mg/ml.**

Zinacef 750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)

Bereiding van oplossing voor intraveneuze infusie.

De inhoud van de Monovial wordt toegevoegd aan infusiezakken van klein volume met 0,9% natriumchloride voor injectie, of 5% dextrose voor injectie, of een andere verenigbare vloeistof.

1. Verwijder het afneembare bovenste deel van het etiket en verwijder de dop.
2. Steek de naald van de Monovial door de toevoegopening van de infusiezak.
3. Om te activeren drukt u de plastic naaldhouder van de Monovial naar beneden langs de hals van de flacon totdat u een 'klik' hoort.
4. Houd de injectieflacon rechtop en vul deze tot circa tweederde van de capaciteit door diverse malen in de zak te knijpen.
5. Schud de injectieflacon om het cefuroximnatrium op te lossen.
6. Houd de injectieflacon boven de infuuszak en breng de cefuroximnatriumoplossing over in de infuuszak door in de zak te knijpen en deze weer los te laten.
7. Herhaal de stappen 4 tot en met 6 en spoel zo de binnenkant van de injectieflacon om. Vernietig de lege Monovial op een veilige manier. Controleer of het poeder is opgelost en of de zak niet lekt.

Verenigbaarheid

1,5 g cefuroximnatrium gereconstitueerd met 15 ml water voor injecties kan worden toegevoegd aan metronidazolinjectie (500 mg/100 ml); beide behouden tot 24 uur beneden 25°C hun activiteit.

1,5 g cefuroximnatrium is verenigbaar met azlocilline 1 g (in 15 ml) of 5 g (in 50 ml) tot 24 uur bij 4°C of tot 6 uur beneden 25°C.

Cefuroximnatrium (5 mg/ml) in 5% w/v of 10% w/v xylitol voor injectie kan tot 24 uur worden bewaard bij 25°C.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met waterige oplossingen die tot 1% lidocaïnehydrochloride bevatten.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen. Het behoudt bij kamertemperatuur tot 24 uur zijn potentie in:

- natriumchloride voor injectie BP 0,9% w/v
- 5% dextrose voor injectie BP
- 0,18% w/v natriumchloride plus 4% dextrose voor injectie BP
- 5% dextrose en 0,9% natriumchloride voor injectie
- 5% dextrose en 0,45% natriumchloride voor injectie
- 5% dextrose en 0,225% natriumchloride voor injectie
- 10% dextrose voor injectie
- 10% invertsuiker in water voor injectie
- Ringer's injectie USP
- Ringer-lactaat voor injectie USP
- M/6 natriumlactaat voor injectie
- samengestelde natriumlactaat voor injectie BP (Hartmann's oplossing).

De stabiliteit van cefuroximnatrium in natriumchloride voor injectie BP 0,9% w/v en in 5% dextrose voor injectie wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van hydrocortisonnatriumfosfaat.

Cefuroximnatrium is tevens verenigbaar gebleken gedurende 24 uur bij kamertemperatuur na menging in i.v. infusie met:

heparine (10 en 50 eenheden/ml) in 0,9% natriumchloride voor injectie; kaliumchloride (10 en 40 mEq) in 0,9% natriumchloride voor injectie.

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

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

[nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 g poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

cefuroxim

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Zinacef 250 mg, 750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie;
Zinacef 250 mg, 750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Intramusculair of intraveneus gebruik.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg en 1 g poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Intramusculair of intraveneus gebruik

Zinacef 750 mg, 1,5 g en 2 g poeder voor oplossing voor infusie
Intraveneus gebruik

Zinacef 750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN
TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en Adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD:

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 g poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)

cefuroxim

Zinacef 250 mg, 750 mg, 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie;
Zinacef 250 mg, 750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
IM/IV

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg en 1 g poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
IM/IV

Zinacef 750 mg, 1,5 g en 2 g poeder voor oplossing voor infusie
IV

Zinacef 750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 g poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)
Zinacef en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)

cefuroxim

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u veel last van een van bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zinacef is een antibioticum dat wordt voorgeschreven aan volwassenen en kinderen. Het werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die men aanduidt als *cefalosporinen*.

Zinacef wordt toegepast bij de behandeling van infecties van:

- de longen of de borstkas
- de urinewegen
- de huid en weke delen
- de buik

Zinacef wordt ook toegepast:

- om infecties tijdens een operatie te voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U heeft in het verleden een ernstige allergische (overgevoeligheds)reactie gehad op een van de andere bètalactamantibiotica (penicillines, monobactams en carbapenems).

➔ Als u denkt dat dit op u van toepassing is, **vertel dat dan aan uw arts**. U mag geen Zinacef krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U moet in de periode waarin u Zinacef gebruikt opletten of u last krijgt van bepaalde symptomen, zoals allergische reacties en klachten aan de maag en darmen, zoals diarree. Zo vermindert u de kans op mogelijke problemen. Zie 'Aandoeningen waarop u moet letten' in rubriek 4. Als u wel eens een allergische reactie heeft gehad op andere antibiotica, zoals penicilline, bent u misschien ook allergisch voor Zinacef.

Als u een bloed- of urinetest nodig heeft

Zinacef kan van invloed zijn op de resultaten van urine- of bloedtests naar suiker en op een bloedtest die *Coombs-test* wordt genoemd. Als u tests laat uitvoeren:

➔ **Vertel de persoon die het monster afneemt** dat u Zinacef gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zinacef nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt verkrijgen.

Sommige geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Zinacef beïnvloeden, of de kans op bijwerkingen vergroten. Het gaat hierbij onder andere om:

- **antibiotica van het soort aminoglycoside**
 - **plastabletten** (diuretica), zoals furosemide
 - **probenecide**
 - **via de mond ingenomen stollingsremmers**
- ➔ **Vertel uw arts** als u een van deze medicijnen gebruikt. Het kan zijn dat u extra controles van uw nieren nodig hebt zolang u Zinacef gebruikt.

Anticonceptiepil

Zinacef kan de werking van de anticonceptiepil verminderen. Als u de anticonceptiepil gebruikt terwijl u met Zinacef wordt behandeld, moet u daarnaast ook een **barrière-anticonceptiemiddel gebruiken** (zoals een condoom). Vraag uw arts om advies.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal het voordeel voor u van de behandeling met Zinacef afwegen tegen het risico voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag niet rijden en geen machines bedienen, als u zich niet goed voelt.

Zinacef bevat natrium

Zinacef bevat natrium. U moet hiermee rekening houden als u een natriumbepert dieet volgt.

<u>Sterkte Zinacef</u>	<u>Hoeveelheid per injectieflacon</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. Hoe gebruikt u dit middel?

Zinacef wordt gewoonlijk toegediend door een arts of verpleegkundige. Het kan worden toegediend als een **druppelinfuus** (intraveneus infuus) of als een **injectie** rechtstreeks in een ader of een spier.

De gebruikelijke dosering

De correcte dosis Zinacef voor u wordt bepaald door uw arts en is afhankelijk van: de ernst van en de soort infectie; de vraag of u al andere antibiotica gebruikt; uw gewicht en leeftijd; hoe goed uw nieren functioneren.

Pasgeboren baby's (0 - 3 weken)

Voor elke kilogram lichaamsgewicht van de baby, mag de baby 30 tot 100 mg Zinacef per dag toegediend krijgen, verdeeld over twee of drie doses.

Baby's (ouder dan 3 weken) en kinderen

Voor elke kilogram lichaamsgewicht van de baby of het kind, mag deze 30 tot 100 mg Zinacef per dag toegediend krijgen, verdeeld over drie of vier doses.

Volwassenen en adolescenten

750 mg tot 1,5 g Zinacef per dag verdeeld over twee, drie of vier doses. Maximale dosis: 6 g per dag.

Patiënten met nierklachten

Als u nierproblemen heeft, kan uw arts uw dosis veranderen.

➔ **Bespreek dit met uw arts** als dit voor u geldt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Aandoeningen waarop u moet letten

Een gering aantal personen dat Zinacef gebruikt, krijgt een allergische reactie of een mogelijk ernstige huidreactie. Symptomen van deze reacties zijn onder meer:

- **ernstige allergische reactie.** Verschijnselen als **verhoogde en jeukende uitslag**, **zwelling**, soms in het gezicht of de mond, waardoor u **ademhalingsproblemen** krijgt
- **huiduitslag**, soms met **blaren**, die eruit zien als **kleine schietschijven** (donkere plek in het midden met een lichter gebied eromheen en een donkere ring om de rand)
- **een wijd verspreide uitslag met blaren en loslatende huid.** (Dit kunnen verschijnselen zijn van *Stevens-Johnson-syndroom* of *toxische epidermale necrolyse*)
- **Schimmelinfecties** in zeldzame gevallen. Geneesmiddelen als Zinacef kunnen een overmatige groei van gist (*Candida*) in het lichaam veroorzaken, hetgeen tot schimmelinfecties kan leiden (zoals spruw). De kans op deze bijwerking is groter wanneer u Zinacef gedurende een lange tijd gebruikt.

➔ **Neem onmiddellijk contact op met een arts of verpleegkundige als u deze symptomen krijgt.**

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij maximaal **1 op 10 personen**:

- pijn op de injectieplaats, zwelling en roodheid langs een ader.
- ➔ **Licht uw arts in** als u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

Vaak voorkomende bijwerkingen die uit een bloedtest kunnen blijken:

- stijgingen van stoffen (*enzymen*) die door de lever worden geproduceerd
- veranderingen in de hoeveelheid witte bloedcellen in uw bloed (*neutropenie* of *eosinofilie*)
- laag aantal rode bloedcellen (*anemie*).

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij maximaal **1 op 100 personen**:

- huiduitslag, jeukende uitslag met bultjes (*galbulten*)
 - diarree, misselijkheid, buikpijn.
- ➔ **Licht uw arts in** als u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

Soms voorkomende bijwerkingen die uit een bloedtest kunnen blijken:

- laag aantal witte bloedcellen (*leukopenie*)
- stijgingen in bilirubine (een stof die door de lever wordt geproduceerd)
- positieve Coombs-test.

Overige bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn voorgekomen bij een zeer gering aantal personen, maar de exacte frequentie is niet bekend:

- schimmelinfecties
- hoge lichaamstemperatuur (*koorts*)
- allergische reacties
- ontsteking van de dikke darm, met als gevolg diarree, meestal met bloed en slijm, maagpijn
- nierontsteking en ontsteking van de bloedvaten
- rode bloedcellen die te snel worden afgebroken (*hemolytische anemie*)
- huiduitslag, soms met blaren die eruit kunnen zien als kleine schietschijven (donkere plek in het midden met een lichter gebied eromheen en een donkere ring om de rand) *erythema multiforme*.

➔ **Licht uw arts in** als u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

Bijwerkingen die uit een bloedtest kunnen blijken:

- afname van het aantal bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen – *trombocytopenie*)
- toename van het gehalte ureumstikstof en serumcreatinine in het bloed.

Als u last krijgt van bijwerkingen

➔ Krijgt u **veel last** van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? **Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

5. Hoe bewaart u dit middel?

[nationaal te implementeren]

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van de maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw arts of verpleegkundige voert geneesmiddelen af die niet meer gebruikt worden. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Zinacef eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

250 mg poeder voor oplossing voor injectie

Oostenrijk – Curocef

Denemarken, Finland, Griekenland, Hongarije, Ierland, Litouwen, Malta, Nederland, Noorwegen, Polen, Zweden, Verenigd Koninkrijk – Zinacef

Italië – Curoxim

Frankrijk – Zinnat

500 mg poeder voor oplossing voor injectie

Italië – Curoxim

750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Oostenrijk – Curocef

België, Bulgarije, Cyprus, Tsjechië, Denemarken, Estland, Finland, Griekenland, Hongarije, IJsland, Ierland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Noorwegen, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Zweden, Verenigd Koninkrijk – Zinacef

Italië – Curoxim

Frankrijk – Zinnat

1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Italië – Curoxim

1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Oostenrijk – Curocef

België, Bulgarije, Cyprus, Tsjechië, Denemarken, Estland, Finland, Griekenland, Hongarije, IJsland, Ierland, Litouwen, Luxemburg, Nederland, Noorwegen, Polen, Roemenië, Slovenië, Zweden, Verenigd Koninkrijk – Zinacef

Frankrijk – Zinnat

2 g poeder voor oplossing voor infusie

Italië – Curoxim

750 mg Monovial poeder voor oplossing voor infusie
Italië – Curoxim

1,5 g Monovial poeder voor oplossing voor infusie
België, Luxemburg – Zinacef
Italië – Curoxim

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

<-----
De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Instructies voor reconstitutie

Aanvulvolumes en oplossingsconcentraties, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn.

Aan te vullen volumes en concentratie van de oplossingen, die van nut kunnen zijn wanneer er gefractioneerde doses nodig zijn			
<u>Formaat injectieflacon</u>		<u>Hoeveelheid toe te voegen water (ml)</u>	cefuroxim concentratie (mg/ml)** bij benadering
250 mg poeder voor oplossing voor injectie			
250 mg	intramusculair	1 ml	216
	intraveneus	ten minste 2 ml	116
500 mg poeder voor oplossing voor injectie			
500 mg	intramusculair	2 ml	216
750 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
750 mg	intramusculair	3 ml	216
	intraveneuze bolus	ten minste 6 ml	116
	intraveneuze infusie	ten minste 6 ml	116
1 g poeder voor oplossing voor injectie			
1 g	intramusculair	4 ml	216
	intraveneuze bolus	10 ml	94
1,5 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
1,5 g	intramusculair	6 ml	216
	intraveneuze bolus	ten minste 15 ml	94
	intraveneuze infusie	15 ml*	94
2 g poeder voor oplossing voor infusie			
2 g	intraveneuze infusie	20 ml	94

* Gereconstitueerde oplossing toe te voegen aan 50 of 100 ml verenigbare infusievloeistof (zie informatie betreffende verenigbaarheid hieronder)

***Het resulterende volume van de cefuroximoplossing in het reconstitutiemedium is toegenomen vanwege de verplaatsingsfactor van de geneesmiddelstof, resulterend in de vermelde concentraties in mg/ml.*

Zinacef 750 mg en 1,5 g poeder voor oplossing voor infusie (in Monovial)

Bereiding van oplossing voor intraveneuze infusie

De inhoud van de Monovial wordt toegevoegd aan infusiezakjes van klein volume met 0,9% natriumchloride voor injectie, of 5% dextrose voor injectie, of een andere verenigbare vloeistof.

1. Verwijder het afneembare bovenste deel van het etiket en verwijder de dop.
2. Steek de naald van de Monovial door de toevoegopening van de infusiezak.

3. Om te activeren drukt u de plastic naaldhouder van de Monovial naar beneden langs de hals van de injectieflacon totdat u een 'klik' hoort.
4. Houd de injectieflacon rechtop en vul deze tot circa tweederde van de capaciteit door diverse malen in de zak te knijpen.
5. Schud de injectieflacon om het cefuroximnatrium op te lossen.
6. Houd de injectieflacon boven de infuuszak en breng de cefuroximnatriumoplossing over in de infuuszak door in de zak te knijpen en deze weer los te laten.
7. Herhaal de stappen 4 tot en met 6 en spoel zo de binnenkant van de injectieflacon om. Vernietig de lege Monovial op een veilige manier. Controleer of het poeder is opgelost en of de zak niet lekt.

Verenigbaarheid

1,5 g cefuroximnatrium gereconstitueerd met 15 ml water voor injecties kan worden toegevoegd aan metronidazolinjectie (500 mg/100 ml); beide behouden tot 24 uur beneden 25°C hun activiteit.

1,5 g cefuroximnatrium is verenigbaar met azlocilline 1 g (in 15 ml) of 5 g (in 50 ml) tot 24 uur bij 4°C of tot 6 uur beneden 25°C.

Cefuroximnatrium (5 mg/ml) in 5% w/v of 10% w/v xylitol voor injectie kan tot 24 uur worden bewaard bij 25°C.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met waterige oplossingen die tot 1% lidocaïnehydrochloride bevatten.

Cefuroximnatrium is verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen. Het behoudt bij kamertemperatuur tot 24 uur zijn potentie in:

- natriumchloride voor injectie BP 0,9% w/v
- 5% dextrose voor injectie BP
- 0,18% w/v natriumchloride plus 4% dextrose voor injectie BP
- 5% dextrose en 0,9% natriumchloride voor injectie
- 5% dextrose en 0,45% natriumchloride voor injectie
- 5% dextrose en 0,225% natriumchloride voor injectie
- 10% dextrose voor injectie
- 10% invertsuiker in water voor injectie
- Ringer's injectie USP
- Ringer-lactaat voor injectie USP
- M/6 natriumlactaat voor injectie
- samengestelde natriumlactaat voor injectie BP (Hartmann's oplossing).

De stabiliteit van cefuroximnatrium in natriumchloride voor injectie BP 0,9% w/v en in 5% dextrose voor injectie wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van hydrocortisonnatriumfosfaat.

Cefuroximnatrium is tevens verenigbaar gebleken gedurende 24 uur bij kamertemperatuur na menging in i.v. infusie met:

- heparine (10 en 50 eenheden/ml) in 0,9% natriumchloride voor injectie; kaliumchloride (10 en 40 mEq) in 0,9% natriumchloride voor injectie.