

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller 250 mg cefuroxim (som cefuroximinatrium).
Varje injektionsflaska innehåller 14 mg natrium.

750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller 750 mg cefuroxim (som cefuroximinatrium).
Varje injektionsflaska innehåller 42 mg natrium.

1,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller 1,5 g cefuroxim (som cefuroximinatrium).
Varje injektionsflaska innehåller 83 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Samhällsförvärd pneumoni.
- Akut exacerbation av kronisk bronkit.
- Komlicerade urinvägsinfektioner, även pyelonefrit.
- Mjukdelsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner.
- Intraabdominella infektioner (se avsnitt 4.4).
- Profylax mot infektion inför gastrointestinal (även esofageal), ortopedisk, kardiovaskulär och gynekologisk operation (även kejsarsnitt).

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Tabell 1. Vuxna och barn ≥ 40 kg

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

Tabell 2. Barn < 40 kg

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

Nedsatt njurfunktion

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

Tabell 3. Rekommenderade doser med Zinacef vid nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

Cefuroxim elimineras främst via njurarna. Hos patienter med leverdysfunktion förväntas detta inte påverka farmakokinetiken hos cefuroxim.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med känd överkänslighet mot cefalosporiner.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk kranskärlsspasm som kan resultera i hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8). Vid svåra överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med cefuroxim sättas ut omedelbart och adekvata akutåtgärder inledas.

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

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med cefuroximbehandling (se avsnitt 4.8).

Vid förskrivningstillfället ska patienterna informeras om tecken och symtom på hudreaktioner samt följas noggrant med avseende på dessa. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska cefuroxim sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas. Om en patient har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av cefuroxim får behandling med cefuroxim aldrig återupptas hos denna patient.

Samtidig behandling med potenta diuretika eller aminoglykosider

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

Överväxt av icke-känsliga mikroorganismer

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

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

Intrakameral användning och ögonsjukdomar

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

Intraabdominella infektioner

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

Påverkan på diagnostiska tester

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

Viss påverkan på kopparreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest) kan iakttas. Detta bör dock inte leda till falskt positiva resultat, något som kan förekomma med vissa andra cefalosporiner.

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

Viktig information om natrium

250 mg

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

750 mg

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

1.5 g

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Potentiellt nefrotoxiska läkemedel och loopdiuretika

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

Övriga interaktioner

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

Samtidig användning med orala antikoagulantia kan leda till ökat International Normalised Ratio (INR).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<u>Infektioner och infestationer</u>			Candidaöverväxt, överväxt av <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	neutropeni, eosinofili, sänkt hemoglobinkoncentration	leukopeni, positivt Coombs' test	trombocytopeni, hemolytisk anemi
<u>Hjärtsjukdomar</u>			Kounis syndrom
<u>Immunsystemet</u>			läkemedelsorsakad feber, interstitiell nefrit, anafylaxi, kutan vaskulit
<u>Magtarmkanalen</u>		gastrointestinal störning	pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)
<u>Lever och gallvägar</u>	övergående stegring av leverenzymmer	övergående förhöjning av bilirubin	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		hudutslag, urtikaria och klåda	erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom, angioneurotiskt ödem, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<u>Njurar och urinvägar</u>			förhöjningar av serumkreatinin, förhöjningar av ureakväve i blodet och sänkt kreatininclearance (se avsnitt 4.4)
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	reaktioner vid injektionsstället, vilka kan ge smärta och tromboflebit		
<i>Beskrivning av några utvalda biverkningar</i> Cefalosporiner som klass tenderar att absorberas till de röda blodkropparnas membranyta och där reagera med antikroppar riktade mot läkemedlet så att ett positivt Coombs' test erhålls (vilket kan interferera vid korsning av blod) och i mycket sällsynta fall hemolytisk anemi. Övergående stegringar av leverenzymmer eller bilirubin i serum har iakttagits, vilka vanligtvis är reversibla. Smärta vid det intramuskulära injektionsstället är mer troligt vid högre doser. Det är dock osannolikt att det skulle vara en orsak till att avbryta behandlingen.			

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för cefuroximnatrium hos barn överensstämmer med profilen hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

4.9 Överdosing

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

Cefuroximnivåerna i serum kan reduceras genom hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriellt medel för systemiskt bruk, andra generationens cefalosporiner, ATC-kod: J01DC02

Verkningsmekanism

Cefuroxim hämmar bakteriens cellväggssyntes genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta gör att cellväggen (peptidoglykan) biosyntes avbryts, vilket leder till bakteriell celllys och celldöd.

Resistensmekanism

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

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

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

Brytpunkter för cefuroximinatrium

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

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

¹ Cefalosporinbrytpunkterna för *Enterobacteriaceae* detekterar alla kliniskt viktiga resistensmekanismer (inklusive ESBL och plasmidmedierad AmpC). Vissa stammar som producerar betalaktamaser är känsliga eller intermediärt känsliga för 3:e eller 4:e generationens cefalosporiner med dessa brytpunkter och ska rapporteras när de påträffas, dvs. förekomst eller frånvaro av en ESBL påverkar inte i sig klassificeringen

av känslighet. Inom många områden är detektion och karakterisering av ESBL rekommenderat eller obligatoriskt för infektionskontroll.

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

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

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

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

Mikrobiologisk känslighet

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

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

Vanligtvis känsliga arter
<u>Grampositiva aerob:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känslig) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativa aerob:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismer för vilka förvärd resistens kan vara ett problem
<u>Grampositiva aerob:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridiansgruppen)
<u>Gramnegativa aerob:</u> <i>Citrobacter spp.</i> (andra än <i>C. freundii</i>) <i>Enterobacter spp.</i> (andra än <i>E. aerogenes</i> och <i>E. cloacae</i>) <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (andra än <i>P. penneri</i> och <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Grampositiva anaerob:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gramnegativa anaerob:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Mikroorganismer med inneboende resistens
<u>Grampositiva aerob:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativa aerob:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Cambylobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i>

<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus penneri</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositiva anaerobier:</u>
<i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegativa anaerobier:</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Övriga:</u>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.

\$ Samtliga meticillinresistenta *S. aureus* är resistent mot cefuroxim.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Efter singeldoser tycktes AUC och C_{max} öka linjärt med dos över ett dosområde på 250 till 1 000 mg vid IM- och IV-administrering. Det fanns inga tecken på ackumulering av cefuroxim i serum från friska försökspersoner efter upprepade intravenösa administrering av doser på 1 500 mg var 8:e timme.

Distribution

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

Biotransformering

Cefuroxim metaboliseras inte.

Eliminering

Cefuroxim utsöndras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Halveringstiden i serum efter såväl intramuskulär som intravenös injektion är cirka 70 minuter. Nästan hela dosen (85-90%) återfinns som oförändrat cefuroxim i urinen inom 24 timmar. Den större delen cefuroxim utsöndras inom de första 6 timmarna. Genomsnittlig njurclearance varierar från 114 till 170 ml/min/1,73 m² efter IM- eller IV-administrering över ett dosintervall på 250 till 1 000 mg.

Särskilda patientpopulationer

Kön

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

Äldre

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

Barn

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

Nedsatt njurfunktion

Cefuroxim utsöndras främst via njurarna. Liksom för all sådan antibiotika rekommenderas att dosen med cefuroxim reduceras hos patienter med markant försämrad njurfunktion (dvs. $Cl_{cr} < 20$ ml/minut) för att kompensera för dess långsammare utsöndring (se avsnitt 4.2). Cefuroxim avlägsnas effektivt med hemodialys och peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

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

PK/PD-samband

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Torr pulver

3 år.

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös glasflaska med bromobutylgummipropp och aluminiumförslutning med ”flip off” lock i plast innehållande 250 mg, 750 mg, 1,5 g cefuroxim (som cefuroximnatrium) pulver.
Zinacef tillhandahålls i följande storlekar:

Pulver till injektions-/infusionsvätska lösning: 5x250 mg, 5x750 mg och 5x1,5 g

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredningsanvisningar

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

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

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

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

Kompatibilitet

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

1,5 g cefuroximnatrium är kompatibelt med azlocillin 1 g (i 15 ml) eller 5 g (i 50 ml).
Cefuroximnatrium (5 mg/ml) i xylitol (50 mg/ml eller 100 mg/ml) kan endast användas för intravenös användning.
Cefuroximnatrium är kompatibelt med vattenlösningar som innehåller upp till 1 % lidokainhydroklorid. Detta ska endast administreras intramuskulärt.

Cefuroximnatrium är kompatibelt med följande infusionsvätskor.

natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) plus glukoslösning 40 mg/ml (4 %)
glukoslösning 50 mg/ml (5 %) och natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
glukoslösning 50 mg/ml (5 %) och natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %)
glukoslösning 50 mg/ml (5 %) och natriumkloridlösning 2,25 mg/ml (0,225 %)
glukoslösning 100 mg/ml (10 %)
Ringerlaktatlösning
M/6 natriumlaktatlösning
Natriumlaktatlösning (Hartmanns lösning)

Stabiliteten hos cefuroximnatrium i natriumkloridlösning 9 mg/ml och i glukoslösning 50 mg/ml påverkas inte av förekomsten av hydrokortisonnatriumfosfat.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning	50970
750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning	50971
1,5 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning	51399

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1979-05-04 /2007-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-25