

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zinacef 250 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Zinacef 750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Zinacef 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

250 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 250 mg cefuroksim (som cefuroksimnatrium).  
Hvert hetteglass inneholder 14 mg natrium.

750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 750 mg cefuroksim (som cefuroksimnatrium).  
Hvert hetteglass inneholder 42 mg natrium.

1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 1,5 g cefuroksim (som cefuroksimnatrium).  
Hvert hetteglass inneholder 83 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1. Indikasjoner**

Zinacef er indisert til behandling av infeksjoner nevnt nedenfor hos voksne og barn, inkludert nyfødte (fra fødsel) (se pkt. 4.4 og 4.5).

- Samfunnservervet pneumoni
- Akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt
- Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt
- Bløtvevsinfeksjoner (som cellulitter, erysipelas og sårinfeksjoner)
- Intra-abdominale infeksjoner (se pkt. 4.4)
- Profylakse mot infeksjon ved gastrointestinal (inkludert øsofagal), ortopedisk, kardiovaskulær og gynekologisk kirurgi (inkludert keisersnitt).

Ved behandling og forebygging av infeksjoner der det er svært sannsynlig at anaerobe organismer skal bekjempes, bør cefuroksim administreres i tillegg til andre egnede antibakterielle legemidler.

Offisiell veileder for riktig bruk av antibakterielle legemidler bør tas hensyn til.

## 4.2. Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

Tabell 1: Voksne og barn  $\geq 40$  kg

| Indikasjon                                                                                                     | Dosering                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samfunnservervet pneumoni og akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt                                        | 750 mg hver 8. time                                                                                                 |
| Bløtvevsinfeksjoner (som cellulitter, erysipelas og sårinfeksjoner)                                            |                                                                                                                     |
|                                                                                                                |                                                                                                                     |
| Intra-abdominale infeksjoner                                                                                   |                                                                                                                     |
| Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt                                                        | 1,5 g hver 8. time                                                                                                  |
| Alvorlige infeksjoner                                                                                          | 750 mg hver 6. time (intravenøst)<br>1,5 g hver 8. time (intravenøst)                                               |
| Kirurgisk profylakse for gastrointestinal, gynekologisk kirurgi (inkl. keisersnitt) og ortopediske operasjoner | 1,5 g ved induksjon av anestesi. Dette kan suppleres med to 750 mg doser (intramuskulært) etter hhv. 8 og 16 timer. |
| Kirurgisk profylakse for kardivaskulære og øsofagale operasjoner                                               | 1,5 g ved induksjon av anestesi etterfulgt av 750 mg (intramuskulært) hver 8. time i ytterligere 24 timer.          |

Tabell 2: Barn  $< 40$  kg

|                                                                     | Spedbarn og små barn<br>$> 3$ uker og barn $< 40$ kg                                                                                     | Nyfødte og spedbarn $\leq 3$ uker                                                  |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Samfunnservervet pneumoni                                           | 30 til 100 mg/kg/dag (intravenøst) gitt som 3 eller 4 separate doser. En dosering på 60 mg/kg/dag er passende for de fleste infeksjoner. | 30 til 100 mg/kg/dag (intravenøst) gitt som 2 eller 3 separate doser (se pkt. 5.2) |
| Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt             |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| Bløtvevsinfeksjoner (som cellulitter, erysipelas og sårinfeksjoner) |                                                                                                                                          |                                                                                    |
|                                                                     |                                                                                                                                          |                                                                                    |
| Intra-abdominale infeksjoner                                        |                                                                                                                                          |                                                                                    |

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Cefuroksim utskilles primært via nyrene. Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon anbefales det at dosen cefuroksim, som for andre tilsvarende antibiotika, reduseres for å kompensere for langsommere utskillelse.

Tabell 3: Anbefalt dosering av Zinacef ved nedsatt nyrefunksjon

| Kreatinin clearance                                                                                                                  | T <sub>1/2</sub> (timer)    | Dose (mg)                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 20 mL/min/1,73m <sup>2</sup>                                                                                                       | 1,7 – 2,6                   | Det er ikke nødvendig å redusere standard dosering (750 mg – 1,5 g tre ganger daglig)                                                                                                                     |
| 10-20 mL/min/1,73m <sup>2</sup>                                                                                                      | 4,3 – 6,5                   | 750 mg to ganger daglig                                                                                                                                                                                   |
| < 10 mL/min/1,73m <sup>2</sup>                                                                                                       | 14,8 – 22,3                 | 750 mg én gang daglig                                                                                                                                                                                     |
| Pasienter i hemodialyse                                                                                                              | 3,75                        | Ytterligere en dose på 750 mg bør gis på slutten av hver dialyse. I tillegg til parenteral bruk, kan cefuroksinnatrium blandes inn i peritoneal dialysevæske (vanligvis 250 mg per 2 liter dialysevæske). |
| Pasienter med nyresvikt på kontinuerlig arteriovenøs hemodialyse (CAVH), eller ”high flux” hemofiltrasjon (HF) i intensivavdelinger. | 7,9-12,6 (CAVH)<br>1,6 (HF) | 750 mg to ganger daglig. Følg doseringsanbefalinger for nedsatt nyrefunksjon ved ”low-flux” hemofiltrasjon.                                                                                               |

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Da cefuroksim primært elimineres via nyrene, antas det ikke at nedsatt leverfunksjon vil ha noen innvirkning på farmakokinetikken til cefuroksim.

#### Administrasjonsmåte

Zinacef bør administreres ved intravenøs injeksjon over en periode på 3-5 minutter direkte i en vene eller ved drypp eller infusjon over en periode på 30-60 minutter eller ved dyp intramuskulær injeksjon. Intramuskulære injeksjoner skal injiseres godt innenfor hoveddelen av en relativ stor muskel og ikke mer enn 750 mg skal injiseres på ett sted.

For doser som er større enn 1,5 g skal intravenøs administrering benyttes. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor antibiotika i klassen cefalosporiner.

Tidligere kjent overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor enhver form for betalaktam antibiotika (penicilliner, monobaktamer og karbapenemer).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Som for alle betalaktam antibiotika har det blitt rapportert alvorlige og i enkelte tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner. Det har vært rapporter om overfølsomhetsreaksjoner som utviklet

seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronararteriespasme som kan resultere i hjerteinfarkt, se pkt. 4.8). Ved alvorlige tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner må behandling med cefuroksim seponeres umiddelbart og adekvate strakstiltak iverksettes.

Før behandling initieres bør det undersøkes om pasienten tidligere har opplevd alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor cefuroksim, overfor andre cefalosporiner eller overfor enhver annen form for betalaktam antibiotika. Forsiktighet bør utvises hvis cefuroksim administreres til pasienter med tidligere kjent overfølsomhet overfor betalaktam antibiotika.

#### Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger inkludert: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert i forbindelse med cefuroksimbehandling (se avsnitt 4.8).

Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør cefuroksim seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN eller DRESS ved bruk av cefuroksim, skal behandling med cefuroksim ikke startes på nytt hos denne pasienten på noe tidspunkt.

#### Samtidig behandling med potente diuretika eller aminoglykosider

Høye doser cefalosporinantibiotika skal gis med forsiktighet til pasienter som samtidig behandles med potente diuretika, slik som furosemid eller aminoglykosider. Det er rapportert om nedsatt nyrefunksjon ved bruk av disse kombinasjonene. Nyrefunksjon skal monitoreres hos eldre, og hos de med kjent pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Økt vekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av cefuroksim kan føre til økt vekst av *Candida*. Vedvarende bruk kan også føre til økt vekst av andre ikke-følsomme mikroorganismer (f.eks. enterokokker og *Clostridioides difficile*), som kan gjøre det nødvendig å avbryte behandling (se pkt. 4.8).

Antibiotika-assosiert pseudomembranøs kolitt har blitt rapportert ved bruk av cefuroksim og alvorlighetsgrad kan variere fra mild til livstruende. Diagnosen bør vurderes hos pasienter med diaré under eller etter administrasjon av cefuroksim (se pkt. 4.8). Seponering av behandling med cefuroksim og administrasjon av spesifikk behandling av *Clostridioides difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikken bør ikke administreres.

#### Intrakameral administrasjon og okulære sykdommer

Zinacef er ikke en egnet formulering til intrakameral bruk. Individuelle tilfeller og grupper av alvorlige okulære bivirkninger har blitt rapportert som følge av ikke-godkjent intrakameral administrering av cefuroksimnatrium istandgjort fra hetteglass godkjent for intravenøs/intramuskulær administrering. Disse reaksjonene inkluderte makulært ødem, retinalt ødem, netthinneavløsning, retinal toksisitet, nedsatt syn, nedsatt synsskarphet, tåkesyn, opasitet av hornhinnen og hornhinneødem.

#### Intra-abdominale infeksjoner

På grunn av cefuroksims aktivitetsspektrum, er det ikke egnet for behandling av infeksjoner forårsaket av Gram negative ikke-fermenterende bakterier (se pkt. 5.1).

#### Interferens med diagnostiske tester

Utvikling av positiv Coombs test assosiert med bruk av cefuroksim kan interfere med testing av blodtype (se pkt. 4.8).

Det kan observeres en svak interferens på tester basert på kobberreduksjon (Benedict's, Fehling's, Clinitest). Dette skal imidlertid ikke føre til falske positive resultater som kan være tilfelle med enkelte andre cefalosporiner.

Da falske negative resultater kan forekomme ved ferricyanidtester anbefales det å enten bruke glukoseoksidase- eller heksokinasetoder for å bestemme glukoseverdier i blod/plasma hos pasienter som blir behandlet med cefuroksimnatrium.

#### Viktig informasjon om natrium

250 mg

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

750 mg

Dette legemidlet inneholder 42 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

1,5 g

Dette legemidlet inneholder 83 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 4,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

### **4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Cefuroksim kan påvirke tarmfloraen. Dette fører til en lavere grad av reabsorpsjon av østrogen, og redusert effekt av kombinasjons-p-piller.

Cefuroksim utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Samtidig administrasjon av probenecid anbefales ikke. Samtidig administrasjon av probenecid forlenger utskillelsen av antibiotikumet, og gir en høyere toppkonsentrasjon i serum.

#### **Mulige nefrotoksiske legemidler og loop-diuretika**

Høydosebehandling med cefalosporiner bør utføres med forsiktighet hos pasienter som bruker kraftigvirkende diuretika (f.eks. furosemid) eller mulige nefrotoksiske forbindelser (f.eks. aminoglykosidantibiotika) da nedsatt nyrefunksjon ikke kan utelukkes ved slike kombinasjoner.

#### **Andre interaksjoner**

For bestemmelse av glukosenivåene i blod/plasma, se pkt. 4.4.

Samtidig bruk med orale antikoagulantia kan føre til økt internasjonal normalisert ratio (INR).

### **4.6. Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er begrenset mengde med data fra bruk av cefuroksim hos gravide kvinner. Studier hos dyr har ikke vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Zinacef bør kun forskrives til gravide kvinner dersom fordelene oppveier risikoen.

Etter administrasjon av en intramuskulær eller intravenøs dose til moren er det vist at cefuroksim passerer placenta og oppnår terapeutiske nivåer i amnionvæske og navlestrengsblod.

#### Amming

Cefuroksim utskilles i morsmelk i små mengder. Ved terapeutiske doser av Zinacef forventes det ingen bivirkninger, selv om en risiko for diaré og soppinfeksjon i slimhinner ikke kan utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med cefuroksim skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Det finnes ikke data på effektene av cefuroksimnatrium på fertilitet hos mennesker. Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vist effekter på fertilitet.

### **4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort studier på effekten av cefuroksim på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Basert på kjente bivirkninger er det imidlertid usannsynlig at cefuroksim vil ha noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene er nøytropeni, eosinofili, forbigående økninger i leverenzymmer eller bilirubin, særlig hos pasienter med pre-eksisterende leversykdom. Det er likevel ingen tegn til leverskade eller reaksjoner på injeksjonsstedet.

Frekvensinndeling av bivirkningene er estimerer, pga. mangel på egnede data for å beregne insidens. I tillegg kan insidens av bivirkninger assosiert med cefuroksimnatrium variere i henhold til indikasjon.

Data fra kliniske studier ble brukt for å bestemme frekvens av svært vanlige til sjeldne bivirkninger. Frekvensene på andre bivirkninger (dvs. de som forekommer med hyppighet  $<1/1000$ ) ble hovedsakelig bestemt på bakgrunn av data etter markedsføring og gjenspeiler rapporteringsfrekvens i større grad enn reell frekvens.

Behandlingsrelaterte bivirkninger er listet opp nedenfor i henhold til MedDRAs organklasser, frekvensklassifisering og alvorlighetsgrad. Følgende inndeling er brukt i klassifisering av frekvens: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $<1/1000$ ), svært sjeldne ( $<1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

| <b>Organklasser</b>                           | <b>Vanlige</b>                    | <b>Mindre vanlige</b>          | <b>Ikke kjent</b>                                                          |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>    |                                   |                                | Overvekst av <i>Candida</i> , overvekst av <i>Clostridioides difficile</i> |
| <u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u> | Nøytropeni, eosinofili, reduserte | Leukopeni, positiv Coombs test | Trombocytopeni, hemolytisk anemi                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                                   |                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | haemoglobin-konsentrasjoner                                            |                                   |                                                                                                                                                                       |
| <u>Hjertesykdommer</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                        |                                   | Kounis syndrom                                                                                                                                                        |
| <u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                                   | Legemiddelindusert feber, interstitiell nefritt, anafylaksi, kutan vaskulitt                                                                                          |
| <u>Gastrointestinale sykdommer</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                        | Gastrointestinale forstyrrelser   | Pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4)                                                                                                                                  |
| <u>Sykdommer i lever og galleveier</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Forbigående økning i nivå av leverenzymmer                             | Forbigående økning i bilirubin    |                                                                                                                                                                       |
| <u>Hud og underhudssykdommer</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                        | Hudutslett, urtikaria og pruritus | Erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrome, angionevrotisk ødem, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| <u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                                   | Økning i serumkreatinin, økning i BUN (blood urea nitrogen) og redusert kreatininclearance (se pkt. 4.4)                                                              |
| <u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Reaksjoner på injeksjonssted som kan inkludere smerte og tromboflebitt |                                   |                                                                                                                                                                       |
| <p><i>Beskrivelse av utvalgte bivirkninger</i></p> <p>Cefalosporiner som klasse har en tendens til å bli absorbert til overflaten av membranen til røde blodceller og reagere med antistoffer rettet mot legemidlet som så gir en positiv Coombs test (som kan interferere med blodtypetesting) og svært sjeldent hemolytisk anemi.</p> <p>Det er observert forbigående, oftest reversibel, økning av leverenzymmer eller bilirubin i serum.</p> <p>Smerte ved intramuskulært injeksjonssted er mer sannsynlig ved høyere doser. Det er imidlertid lite trolig en grunn til å seponere behandling.</p> |                                                                        |                                   |                                                                                                                                                                       |

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhetsprofilen til cefuroksimnatrium hos barn er tilsvarende til profilen hos voksne.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

#### **4.9. Overdosering**

Overdosering kan føre til nevrologiske mén inkludert encefalopati, krampeanfoll og koma. Symptomer på overdosering kan forekomme hvis dosen ikke reduseres tilstrekkelig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Serumnivå av cefuroksim kan reduseres ved hemodialyse eller peritoneal dialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andregenerasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01DC02.

#### Virkningsmekanisme

Cefuroksim binder til penicillinbindende proteiner (PBP) og hemmer syntese av bakteriens cellevegg. Dette ødelegger biosyntesen av celleveggen (peptidoglykan), som igjen gjør at bakteriecellen lyseres og dør.

#### Resistensmekanisme

Bakteriell resistens mot cefuroksim kan skyldes en eller flere av følgende mekanismer:

- hydrolyse av betalaktamaser inkludert (men ikke begrenset til) bredspektrede betalaktamaser (ESBL), og AmpC enzymer som kan bli indusert, eller stabilt aktivert i visse aerobe Gram negative bakteriearter
- redusert affinitet av penicillinbindende protein for cefuroksim
- impermeabel yttermembran, som forhindrer cefuroksim tilgang på penicillinbindende protein i Gram negative bakterier
- bakterielle efflukspumper

Organismer som har utviklet resistens overfor andre injiserbare cefalosporiner forventes også å være resistente overfor cefuroksim. Organismer som har utviklet resistens overfor penicilliner kan, avhengig av resistensmekanisme, demonstrere redusert mottakelighet eller resistens overfor cefuroksim.

#### Cefuroksimnatrium brytningspunkter

Minste inhiberende konsentrasjoner (MIC) brytningspunkter utarbeidet av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er følgende:

| Mikroorganisme                         | Brytningspunkter (mg/L) |                   |
|----------------------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                        | Sensitiv                | Resistent         |
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup> | ≤8 <sup>2</sup>         | >8                |
| <i>Staphylococcus</i> spp              | Note <sup>3</sup>       | Note <sup>3</sup> |
| <i>Streptococcus</i> A,B,C og G        | Note <sup>4</sup>       | Note <sup>4</sup> |
| <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                |



| Brytningspunkter som ikke er relatert til spesifikke arter <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ≤4 <sup>5</sup> | >8 <sup>5</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <sup>1</sup> Cefalosporiners brytningspunkt for <i>Enterobacteriaceae</i> vil identifisere alle klinisk betydningsfulle resistensmekanismer (inkl. ESBL og plasmidmedierte AmpC). Enkelte betalaktamase-produserende stammer er sensitive eller intermediære overfor 3. eller 4. generasjons cefalosporiner ved disse brytningspunkter og bør rapporteres slik som de oppdages, dvs. tilstedeværelse eller fravær av en ESBL har i seg selv ingen betydning for kategorisering av sensitivitet. I mange områder er ESBL-påvisning og karakterisering anbefalt eller obligatorisk ved smittevernstiltak.<br><sup>2</sup> Brytningspunkt kun relatert til en dosering på 1,5 g x 3 og til <i>E. coli</i> , <i>P. Mirabilis</i> , og <i>Klebsiella spp.</i><br><sup>3</sup> Stafylokokkers sensitivitet overfor cefalosporiner er basert på sensitivitet for meticillin, med unntak av ceftazidim, cefixim og ceftibuten, som ikke har brytningspunkter og derfor ikke skal brukes ved infeksjon med stafylokokker.<br><sup>4</sup> Sensitiviteten til streptococcus gruppe A, B, C og G mot cefalosporiner er basert på sensitiviteten overfor benzylpenicillin.<br><sup>5</sup> Brytningspunkter tilsvarer en daglig intravenøs dose på 750 mg x 3 og en kraftig dose på minst 1,5 g x 3. |                 |                 |

### Mikrobiell følsomhet

Prevalens av ervervet resistens kan variere både geografisk og med tiden for enkelte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertåd oppsøkes når lokal prevalens av resistens er av en slik grad at nytten av cefuroksim ved enkelte infeksjoner er tvilsom.

Cefuroksim er vanligvis virksom mot følgende mikroorganismer *in vitro*.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vanlige følsomme arter</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <u>Gram-positive aerobe:</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme stammer) \$<br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Gram-negative aerobe:</u><br><i>Haemophilus parainfluenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mikroorganismer der resistens kan være et problem</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Gram-positive aerobe:</u><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Streptococcus mitis</i> (Viridans gruppen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Gram-negative aerobe:</u><br><i>Citrobacter spp.</i> inkluderer ikke <i>C. freundii</i><br><i>Enterobacter spp.</i> inkluderer ikke <i>E. aerogenes</i> og <i>E. cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus spp.</i> inkluderer ikke <i>P. penneri</i> og <i>P. vulgaris</i><br><i>Providencia spp.</i> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Salmonella spp.</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>Gram-positive anaerobe:</u><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Propionibacterium</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Gram-negative anaerobe:</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Bacteroides</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Mikroorganismer med ervervet resistens</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Gram-positive aerobe:</u><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Enterococcus faecium</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Gram-negative aerobe:</u><br><i>Acinetobacter</i> spp.<br><i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Campylobacter</i> spp.<br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus penneri</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia marcescens</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Gram-positive anaerobe:</u><br><i>Clostridioides difficile</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Gram-negative anaerobe:</u><br><i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Andre:</u><br><i>Chlamydia</i> spp<br><i>Mycoplasma</i> spp<br><i>Legionella</i> spp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

\$ Alle meticillin-resistente *S.aureus* er resistente overfor cefuroksim

*In vitro* er aktiviteten av kombinasjonen cefuroksimnatrium og aminoglykosid i det minste vist å være additiv, og i enkelte tilfeller med bevis for synergier.

## 5.2. Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter intramuskulær (im) injeksjon av cefuroksim hos friske frivillige, varierer gjennomsnittlig toppkonsentrasjoner i serum fra 27 til 35 mikrog/mL for en dose på 750 mg, og fra 33 til 40 mikrog/mL for en dose på 1000 mg. Disse konsentrasjonene ble oppnådd innen 30 til 60 minutter etter administrasjon. Etter intravenøs (iv) dosering med 750 og 1500 mg, var serumkonsentrasjonene etter 15 minutter henholdsvis omtrent 50 og 100 mikrog/mL.

AUC og  $C_{max}$  øker tilsynelatende lineært med økning i enkeltdoser i spekteret fra 250 til 1000 mg etter im og iv administrasjon. Det var ikke bevis for akkumulering av cefuroksim i serum fra friske frivillige etter gjentatt iv administrasjon av doser på 1500 mg hver 8.time.

## Distribusjon

Avhengig av hvilke metoder som er brukt, oppgis proteinbinding til mellom 33-50 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum varierte fra 9,3 til 15,8 L/1,73 m<sup>2</sup> etter im eller iv administrasjon av doser fra 250 mg til 1000 mg. Konsentrasjoner av cefuroksim over minimum inhibitorisk nivå for vanlige patogener kan oppnås i tonsiller, sinusvev, bronkial mucosa, ben, pleuravæske, leddvæske, synovialvæske, interstitialvæske, galle, sputum og kammervann (aqueous humour). Cefuroksim passerer blod-hjerne-barrieren når meningittene er inflammert.

## Biotransformasjon

Cefuroksim metaboliseres ikke.

## Eliminasjon

Cefuroksim utskilles gjennom glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter enten intramuskulær eller intravenøs injeksjon er halveringstid i serum omtrent 70 minutter. Uforandret cefuroksim gjenfinnes tilnærmet fullstendig (85-90 %) i urin innen 24 timer etter administrering. Mesteparten av cefuroksim utskilles innen de første 6 timene. Gjennomsnittlig renal clearance etter im eller iv administrasjon av doser fra 250 til 1000 mg varierer fra 114-170 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## ***Spesielle pasientpopulasjoner***

### Kjønn

Det ble ikke sett noen forskjeller i cefuroksims farmakokinetikk hos menn og kvinner etter en enkelt iv bolusinjeksjon av 1000 mg av cefuroksim som natriumsaltet.

### Eldre

Etter im eller iv administrasjon er absorpsjon, distribusjon og utskillelse av cefuroksim hos eldre pasienter tilsvarende som hos yngre pasienter med lik nyrefunksjon. Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, slik at forsiktighet bør utvises ved valg av cefuroksimdose, og det kan være nyttig å monitorere nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### Pediatrik populasjon

Det er vist at halveringstid av cefuroksim i serum er vesentlig lengre hos nyfødte i henhold til gestasjonsalder. Hos større spedbarn (alder > 3 uker) og barn, er halveringstid i serum på 60-90 minutter, tilsvarende den som er observert hos voksne.

### Nedsatt nyrefunksjon

Cefuroksim utskilles hovedsakelig via nyrene. Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon (dvs.  $Cl_{cr} < 20$  mL/minutt), anbefales det derfor at cefuroksim-dosen, i likhet med andre tilsvarende antibiotika, reduseres for å kompensere for en langsommere utskillelse (se pkt. 4.2). Cefuroksim fjernes effektivt ved hemodialyse og peritoneal dialyse.

### Nedsatt leverfunksjon

Siden cefuroksim hovedsakelig utskilles via nyrene, antas det ikke at en nedsatt leverfunksjon vil ha noen påvirkning på cefuroksims farmakokinetikk.

### Sammenheng PK/PD

For cefalosporiner har det vist seg at den viktigste farmakokinetiske-farmakodynamiske faktoren som korrelerer med *in vivo* effekt, er den prosentandelen av doseringsintervallet (% T) som konsentrasjon av ubundet cefuroksim holdes over minste inhiberende konsentrasjon (MIC) for den aktuelle organismen (dvs. % T > MIC).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske data avdekker ingen spesiell helsefare for mennesker, basert på farmakologiske sikkerhetsstudier, toksisitet ved gjentatt dosering, genotoksisitet og toksisitet overfor reproduksjon og utvikling. Det er ikke utført noen karsinogenisitetsstudier, men det er heller ikke noe som tyder på karsinogent potensial.

Gammaglutamyltranspeptidase-aktiviteten i rotteurin hemmes av forskjellige cefalosporiner. Hemmingsgraden er imidlertid mindre ved cefuroksim. Dette kan ha betydning for interferensen ved kliniske laboratorietester hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

Ingen

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

Tørt pulver

3 år.

Etter rekonstituering til injeksjon, kan det oppbevares i 5 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C eller 72 timer i kjøleskap (2 til 8 °C).

Etter rekonstituering til infusjon, kan det oppbevares i 3 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C eller 72 timer i kjøleskap (2 til 8 °C).

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass, med en brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling med avrivbar plastlokk, bestående av 250 mg, 750 mg eller 1,5 g cefuroksim (som cefuroksimnatrium) pulver.

## 6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

### Instruksjoner for rekonstituering

Tabell 4: Tilsetningsvolum og konsentrasjoner som kan være nyttig når fraksjonerte doser er nødvendig.

| <b>Tilsetningsvolum og konsentrasjoner, som kan være nyttig når fraksjonerte doser er nødvendig</b> |                           |                       |                                            |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <u>Størrelse på hetteglass</u>                                                                      | <u>Administrasjonsvei</u> | <u>Legemiddelform</u> | <u>Mengde vann som skal tilsettes (ml)</u> | Omtrentlig cefuroksim-konsentrasjon (mg/ml)** |
| 250 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske                                                        |                           |                       |                                            |                                               |
| 250 mg                                                                                              | Intramuskulært            | suspensjon            | 1 ml                                       | 216                                           |
|                                                                                                     | Intravenøs bolus          | oppløsning            | Minimum                                    | 116                                           |
|                                                                                                     | Intravenøs                | oppløsning            | 2 ml                                       | 116                                           |
|                                                                                                     | infusjon                  |                       | Minimum<br>2 ml                            |                                               |
| 750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske                                                        |                           |                       |                                            |                                               |
| 750 mg                                                                                              | Intramuskulært            | suspensjon            | 3 ml                                       | 216                                           |
|                                                                                                     | Intravenøs bolus          | oppløsning            | Minimum                                    | 116                                           |
|                                                                                                     | Intravenøs infusjon       | oppløsning            | 6 ml                                       | 116                                           |
|                                                                                                     |                           |                       | Minimum<br>6 ml                            |                                               |
| 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske                                                         |                           |                       |                                            |                                               |
| 1,5 g                                                                                               | Intramuskulært            | suspensjon            | 6 ml                                       | 216                                           |
|                                                                                                     | Intravenøs bolus          | oppløsning            | Minimum                                    | 94                                            |
|                                                                                                     | Intravenøs infusjon       | oppløsning            | 15 ml                                      | 94                                            |
|                                                                                                     |                           |                       | 15 ml*                                     |                                               |

\* Rekonstituert løsning skal tilsettes 50 eller 100 ml egnet infusjonsvæske (se informasjon om kompatibilitet nedenfor)

\*\* *Det resulterende volumet av oppløst cefuroksim i det rekonstituerte mediet er økt på grunn av fortrenningsfaktoren til virkestoffet som fører til de angitte konsentrasjonene i mg/ml.*

### Forlikelighet:

1,5 g cefuroksimnatrium konstituert med 15 ml vann til injeksjonsvæske kan tilsettes metronidazolinjeksjon (500 mg/100 ml).

1,5 g cefuroksimnatrium er forlikelig med azlocillin 1 g (i 15 ml) eller 5 g (i 50 ml).

Cefuroksimnatrium (5 mg/ml) i 5 % w/v eller 10 % w/v xylitol injeksjon kan brukes kun intravenøst .

Cefuroksimnatrium er forlikelig med vandig oppløsning inneholdende opptil 1 % lidokainhydroklorid og kan brukes kun intramuskulært.

Cefuroksimnatrium er forlikelig med følgende infusjonsvæsker:

- 0,9 % w/v Natriumkloridinjeksjonsvæske BP
- 5 % glukose injeksjonsvæske BP
- 0,18 % w/v natriumklorid pluss 4 % glukose injeksjonsvæske BP
- 5 % glukose og 0,9 % w/v natriumklorid injeksjonsvæske BP
- 5 % glukose og 0,45 % natriumklorid injeksjonsvæske
- 5 % glukose og 0,225 % natriumklorid injeksjonsvæske
- 10 % glukose injeksjonsvæske

Ringers laktat injeksjonsvæske

Natriumlaktatinjeksjon M/6

Natriumlaktat til injeksjon (Hartmanns oppløsning).

Stabiliteten av cefuroksimnatrium i 0,9 % w/v natriumklorid injeksjonsvæske BP og i 5 % glukose injeksjonsvæske er ikke påvirket av tilstedeværelse av hydrokortisonnatriumfosfat.

Cefuroksimnatrium er også forlikelig når det er blandet i i.v. infusjon med:

- Heparin (10 og 50 enheter/ml) i 0,9 % w/v natriumkloridinjeksjonsvæske BP,
- kaliumklorid (10 og 40 mEqL) i 0,9 % w/v natriumklorid injeksjonsvæske BP.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Zinacef 250 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske: 00-6664  
Zinacef 750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske: 11-8521  
Zinacef 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske: 11-8522

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.11.1981  
Dato for siste fornyelse: 27.07.2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

24.06.2024