

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefuroxim Navamedic 250 mg, pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Cefuroxim Navamedic 750 mg, pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Cefuroxim Navamedic 1500 mg, pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefuroksimnatrium tilsvarende cefuroksim 250 mg, 750 mg og 1500 mg

Hjelpestoff med kjent effekt:

250 mg, pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning,
Hvert hetteglass inneholder 250 mg cefuroksim (som cefuroksimnatrium).
Hvert hetteglass inneholder 13,8 mg natrium.

750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning,
Hvert hetteglass inneholder 750 mg cefuroksim (som cefuroksimnatrium).
Hvert hetteglass inneholder 41,4 mg natrium.

1500 mg, pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 1500 mg cefuroksim (som cefuroksimnatrium).
Hvert hetteglass inneholder 80,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

250 mg, 750 mg, 1500 mg: pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt etter nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cefuroksim er indisert til behandling av infeksjoner nevnt nedenfor hos voksne og barn, inkludert nyfødte (fra fødsel) (se pkt. 4.4 og 5.1).

- 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 forebyggelse av infeksjoner der det er svært sannsynlig at anaerobe organismer skal bekjempes, bør cefuroksim administreres i tillegg til andre egnede antibakterielle legemidler

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle legemidler bør følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabell 1: Voksne og barn ≥ 40 kg

Indikasjon	Dosering
Samfunnservertet pneumoni og akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt	750 mg hver 8. time (intravenøst eller intramuskulært)
Bløtvevsinfeksjoner (som cellulitter, erysipelas og sårinfeksjoner)	
Intra-abdominale infeksjoner	
Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt	1,5 g hver 8. time (intravenøst eller intramuskulært)
Alvorlige infeksjoner	750 mg hver 6. time (intravenøst) 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 kardiovaskulære 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 > 3 uker og barn < 40 kg	Nyfødte og spedbarn ≤ 3 uker
Samfunnservertet 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 cefuroksim ved nedsatt nyrefunksjon

Kreatinin clearance	$T_{1/2}$ (timer)	Dose (mg)
> 20 mL/min/ $1,73$ m ²	1,7–2,6	Det er ikke nødvendig å redusere standard dosering (750 mg – 1,5 g tre ganger daglig)
10–20 mL/min/ $1,73$ m ²	4,3–6,5	750 mg to ganger daglig
< 10 mL/min/ $1,73$ m ²	14,8–22,3	750 mg én gang daglig
Pasienter i hemodialyse	3,75	Ytterligere en dose på 750 mg bør gis intravenøst eller intramuskulært på

		slutten av hver dialyse. I tillegg til parenteral bruk, kan cefuroksimnatrium 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) 1,6 (HF)	750 mg to ganger daglig. Følg doseringsanbefalinger for nedsatt nyrefunksjon ved "low-flux" hemofiltrasjon.

*Ned
satt*

leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Cefuroksim 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 1500 mg 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 bruk og øyesykdommer

Cefuroxim Navamedic er ikke formulert til intrakameral bruk. Individuelle tilfeller og grupper av alvorlige okulære bivirkninger har blitt rapportert som følge av ikke-godkjent intrakameral bruk av cefuroksimnatrium istandgjort fra hetteglass godkjent for intravenøs/intramuskulær administrasjon. Disse bivirkningene omfatter makulært ødem, retinalt ødem, netthinneavløsning, retinal toksisitet, nedsatt syn, nedsatt synsskarphet, tåkesyn, uklarhet i hornhinne og hornhinneødem.

Intra-abdominale infeksjoner

På grunn av cefuroksims aktivitetsspektrum, er det ikke egnet til 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 interferere 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 heksokinasemetoder 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 (13,8 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

750 mg

Dette legemidlet inneholder 41,4 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

1500 mg

Dette legemidlet inneholder 80,5 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). Cefuroksim 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 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 cefuroksim på fertilitet hos mennesker. Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vist effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og 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 estimer, 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 frekvensen av svært vanlige til sjeldne bivirkninger. Frekvensene på andre bivirkninger (dvs. de som forekommer med hyppighet $<1/10,000$) 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 ($\geq 1/1,000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $<1/1,000$), svært sjeldne ($<1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<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 hemoglobin-konsentrasjoner	Leukopeni, positiv Coombs test	Trombocytopeni, hemolytisk anemi
<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 syndrom, 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 kreatinin utskillelse (se pkt. 4.4)
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Reaksjoner på injeksjonssted som kan inkludere smerter og tromboflebitt		
<i>Beskrivelse av utvalgte bivirkninger</i> 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 gir en positiv Coombs test (som kan interferere med blodtypetesting) og svært sjeldent hemolytisk anemi. Det er observert forbigående, oftest reversibel, økning av leverenzymmer eller bilirubin i serum.			

Smerter ved intramuskulært injeksjonssted er mer sannsynlig ved høyere doser. Det er imidlertid lite trolig en grunn til å seponere behandling.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til nevrologiske følgetilstander inkludert encefalopati, krampeanfall 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, andre generasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01D C02

Virkningsmekanisme

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

Resistensmekanisme

Bakteriell resistens overfor cefuroksim kan komme av en eller flere av følgende mekanismer:

- Hydrolyse av betalaktamaser inkludert (men ikke begrenset til) bredspektrede betalaktamaser (ESBL), og AmpC enzymer som kan bli induisert, eller stabilt aktivert i visse aerobe Gram negative bakteriearter;
- Redusert affinitet av penicillinbindende proteiner for cefuroksim;
- Impermeabel yttermembran, som forhindrer cefuroksims 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 konsentrasjon (MIC) brytningspunkter utarbeidet av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er følgende:

Mikroorganisme	Brytningspunkter (mg/L)
----------------	-------------------------

	<u>Sensitiv</u>	<u>Resistent</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note ³	Note ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C og G	Note ⁴	Note ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.5	>1
<i>Streptococcus</i> (andre)	≤0.5	>0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Brytningspunkter som ikke er relatert til spesifikke arter ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Cefalosporiners brytningspunkt for *Enterobacteriaceae* 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.

² Brytningspunkt kun relatert til en dosering på 1,5 g x 3 og til *E. coli*, *P. Mirabilis*, og *Klebsiella* spp.

³ 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.

⁴ Sensitiviteten til streptococcus gruppe A, B, C og G mot cefalosporiner er basert på sensitiviteten overfor benzylpenicillin.

⁵ Brytningspunkter tilsvarer en daglig intravenøs dose på 750 mg x 3 og en høy dose på minst 1,5 g x 3.

Mikrobiell følsomhet

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte species, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Etter behov bør ekspertise konsulteres når den lokale prevalensen av resistens er kjent og egnetheten til legemidlet i alle fall for noen typer infeksjoner er tvilsom. Dette må tas i betraktning når man tolker resultatene i listen under.

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

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

<u>Gram-negative anaerobe:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Mikroorganismer med iboende resistens
<u>Gram-positive aerobe:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negative aerobe:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Proteus penneri</i>
<u>Gram-positive anaerobe:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gram-negative anaerobe:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Andre:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <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 administrering 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 m² 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 inflammet.

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 utskillelse etter im eller iv administrasjon av doser fra 250 til 1000 mg varierer fra 114-170 mL/min/1,73 m².

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).

Pediatrisk 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

Prekliniske data avdekker ingen spesiell helsefare for mennesker, basert på farmakologiske sikkerhetsstudier, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, og toksisitet på reproduksjon og utvikling. Det er ikke utført noen karsinogenitetsstudier, men det er heller ikke noe som tyder på karsinogent potensial.

Gamma-glutamyl-transpeptidase-aktivitet i rotteurin hemmes av forskjellige cefalosporiner, imidlertid er det lavere hemningsnivå med cefuroksim. Dette kan ha betydning for graden av interferens i kliniske laboratorietester hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år

Ferdig oppløsning/ suspensjon

Intramuskulær og intravenøs injeksjon: Kjemisk og fysikalsk stabilitet er dokumentert for inntil 8 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2-8 °C.

Intravenøs infusjon: Kjemisk og fysikalsk stabilitet er dokumentert for inntil 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig oppløsning benyttes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for lagringstid og lagringsforhold om preparatet ikke benyttes umiddelbart etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass med en bromobutyl propp og aluminiumsforsegling med avrivbart plastlokk, bestående av 250 mg, 750 mg eller 1500 mg cefuroksim (cefuroksimnatrium) pulver. Pakningsstørrelser er:

250 mg:	10 hetteglass
750 mg:	10 hetteglass
1500 mg:	10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for rekonstituering

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

Tilsetningsvolum og konsentrasjoner, som kan være nyttig når fraksjonerte doser er nødvendig				
<u>Størrelse på hetteglass</u>	<u>Administrasjonsvei</u>	<u>Legemiddel form</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 2 ml	116
	Intravenøs infusjon	oppløsning	Minimum 2 ml	116
750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske				
750 mg	Intramuskulært	suspensjon	3 ml	216
	Intravenøs bolus	oppløsning	Minimum 6 ml	116
	Intravenøs infusjon	oppløsning	Minimum 6 ml	116
1500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske				
1500 mg	Intramuskulært	suspensjon	6 ml	216
	Intravenøs bolus	oppløsning	Minimum 15 ml	94
	Intravenøs infusjon	oppløsning	15 ml*	94

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

**** Sluttvolumet av oppløsningen med cefuroksim rekonstituert i medium er økt på grunn av fortrenningsfaktoren til virkestoffet som dermed gir de angitte konsentrasjonene i mg/mL.**

Intramuskulær injeksjon: Etter å ha tilsatt væske til pulveret for intramuskulær injeksjon, så blir løsningen en off.white opak farget suspensjon.

Intravenøs injeksjon eller infusjon: Etter å ha tilsatt væske til pulveret for intravenøs administrering, så blir oppløsningen en gulaktig farget oppløsning.

Kun oppløsninger som er praktisk talt frie for partikler skal brukes.

Blandbarhet: Cefuroxim Navamedic er forenlig med de mest vanlig brukte infusjonsløsninger. Cefuroxim Navamedic kan blandes med metronidazol, azlocillin og xylitol, og er forenlig med vandige løsninger som inneholder opptil 1 % lidokainklorid.

Cefuroksimnatrium er forlikelig med følgende infusjonsvæsker:

- 0,9 % w/v natriumkloridinjektjonsvæske
- 5 % glukose injektjonsvæske
- 0,18 % w/v natriumklorid pluss 4 % glukose injektjonsvæske
- 5 % glukose og 0,9 % w/v natriumklorid injektjonsvæske
- 5 % glukose og 0,45 % natriumklorid injektjonsvæske
- 5 % glukose og 0,225 % natriumklorid injektjonsvæske
- 10 % glukose injektjonsvæske
- Ringers laktat injektjonsvæske
- Natriumlaktatinjektjon M/6
- Natriumlaktat til injektjon (Hartmanns oppløsning).

Må ikke blandes i samme sprøyte som aminoglykosider eller fortynnes med natriumhydrogenkarbonat til injektjon.

Hetteglassene passer til overføringsadapter for infusjon i Mini-bags.

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

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

Heparin (10 og 50 enheter/ml) i 0,9 % w/v natriumkloridinjektjonsvæske, kaliumklorid (10 og 40 mEqL) i 0,9 % w/v natriumklorid injektjonsvæske.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mg: 02-1369
750 mg: 04- 2521
1500 mg: 04- 2522

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2004-03-04.
Dato for første fornyelse: 2009-03-04

10. OPPDATERINGSDATO"

16.05.2025