

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefuroxim Fresenius Kabi 750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Cefuroxim Fresenius Kabi 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefuroxim Fresenius Kabi 750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:
Hvert hetteglass inneholder 750 mg cefuroksim (som 789 mg cefuroksimnatrium).

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hvert hetteglass inneholder 40,63 mg natrium.

Cefuroxim Fresenius Kabi 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:
Hvert hetteglass inneholder 1,5 g cefuroksim (som 1578 mg cefuroksimnatrium).

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hvert hetteglass inneholder 81,26 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Hvitt til kremfarget pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cefuroxim Fresenius Kabi er indisert til behandling av infeksjonene nevnt nedenfor hos voksne og barn, inkludert nyfødte (fra fødsel) (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Samfunnservvert pneumoni
- Akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt
- Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt
- Bløtvevsinfeksjoner: cellulitter, erysipelas og sårinfeksjoner
- Intraabdominale 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 tas hensyn til.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabell 1. Voksne og barn ≥ 40 kg

Indikasjon	Dosering
Samfunnsservvert pneumoni og akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt	750 mg hver 8. time (intravenøst eller intramuskulært)
Bløtdelsinfeksjoner: cellulitter, erysipelas og sårinfeksjoner	
Intraabdominale 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 (inkludert keisersnitt) og ortopediske operasjoner	1,5 g ved induksjon av anestesi. Dette kan suppleres med 2 doser på 750 mg (intramuskulært) etter 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

Indikasjon	Spedbarn og små barn > 3 uker og barn < 40 kg	Spedbarn (fra fødsel til 3 uker)
Samfunnsservvert pneumoni	30-100 mg/kg/døgn (intravenøst) fordelt på 3 eller 4 doser. En dose på 60 mg/kg/døgn er passende for de fleste infeksjoner.	30-100 mg/kg/døgn (intravenøst) fordelt på 2 eller 3 doser (se pkt. 5.2).
Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt		
Bløtdelsinfeksjoner: cellulitter, erysipelas og sårinfeksjoner		
Intraabdominale infeksjoner		

Nedsatt nyrefunksjon

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

Tabell 3. Anbefalte doser av Cefuroxim Fresenius Kabi ved nedsatt nyrefunksjon

Kreatininclearance	$T_{1/2}$ (timer)	Dose i mg
> 20 ml/minutt/ $1,73$ m ²	1,7-2,6	Det er ikke nødvendig å redusere standard dosering (750 mg-1,5 g 3 ganger daglig).
10-20 ml/minutt/ $1,73$ m ²	4,3-6,5	750 mg 2 ganger daglig
< 10 ml/minutt/ $1,73$ m ²	14,8-22,3	750 mg 1 gang daglig
Pasienter i hemodialyse	3,75	Ytterligere en dose på 750 mg bør gis intravenøst eller intramuskulært mot 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 i kontinuerlig arteriovenøs hemodialyse (CAVH) eller high-flux-hemofiltrasjon (HF) i intensivavdelinger	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 ganger daglig, ved low-flux-hemofiltrasjon skal doseringsanbefalinger for nedsatt nyrefunksjon følges.
---	-----------------------------	---

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Cefuroxim Fresenius Kabi 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 inn i en forholdsvis stor muskel, og det må ikke injiseres mer enn 750 mg per injeksjonssted. For doser større enn 1,5 g skal intravenøs administrasjon benyttes. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor cefalosporiner.

Tidligere alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor enhver type 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 andre typer betalaktamer. Forsiktighet bør utvises hvis cefuroksim administreres til pasienter med tidligere kjent overfølsomhet overfor betalaktamer.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger inkludert: Steven-Johnson 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 pkt. 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 cefalosporiner skal gis med forsiktighet til pasienter som samtidig behandles med potente diuretika, slik som furosemid eller aminoglykosider. Det er rapportert nedsatt nyrefunksjon ved bruk

av disse kombinasjonene. Nyrefunksjon skal overvåkes hos eldre og hos de med kjent eksisterende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av cefuroksim kan føre til overvekst av *Candida*. Vedvarende bruk kan også føre til overvekst av andre ikke-følsomme mikroorganismer (f.eks. enterokokker og *Clostridium difficile*), som kan gjøre det nødvendig å avbryte behandlingen (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 administrering av cefuroksim (se pkt. 4.8). Seponering av behandling med cefuroksim og administrering av spesifikk behandling av *Clostridium difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikken bør ikke administreres.

Intraabdominale infeksjoner

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

Interferens med diagnostiske tester

Utvikling av positiv Coombs test i forbindelse med bruk av cefuroksim kan påvirke forlikelighetstesting av blod (se pkt. 4.8).

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

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

Viktig informasjon om hjelpestoffer

Cefuroxim Fresenius Kabi 750 mg: Dette legemidlet inneholder 40,63 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Cefuroxim Fresenius Kabi 1500 mg: Dette legemidlet inneholder 81,26 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 4,1% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Intrakameral bruk og øyesykdommer

Cefuroxim Fresenius Kabi er ikke formulert for intrakameral bruk. Det har vært rapportert flere alvorlige uønskede reaksjoner i øyet etter ikke-godkjent intrakameral bruk av cefuroksimnatrium hentet ut fra hetteglass som er godkjent for intravenøs/intramuskulær administrasjon. Disse reaksjonene omfatter makulødem, netthinneødem, netthinneavløsning, netthinnetoksisitet, nedsatt syn, nedsatt synsskarphet, uklart syn, hornhinneopasitet og hornhinneødem.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Potensielt nefrotoksiske legemidler og loop-diuretika

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

Andre interaksjoner

For bestemmelse av glukosenivå i blod/plasma: Se pkt. 4.4.

Samtidig bruk av orale antikoagulanter kan føre til økt internasjonal normalisert ratio (INR).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data fra bruk av cefuroksim hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Cefuroxim Fresenius Kabi skal kun forskrives til gravide kvinner dersom fordelene oppveier risikoen.

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

Amming

Cefuroksim utskilles i morsmelk i små mengder. Ved terapeutiske doser forventes 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 og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier på cefuroksims effekt på evnen til å kjøre bil 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 økte nivåer av leverenzymmer eller bilirubin, særlig hos pasienter med eksisterende leversykdom. Det er likevel ingen tegn til leverskade eller reaksjoner på injeksjonsstedet.

Frekvensinndeling av bivirkningene nedenfor er estimer, på grunn av mangel på egnede data for å beregne insidens for de fleste bivirkningene. 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 for alle andre bivirkninger (dvs. de som forekommer hos $<1/10\,000$) ble hovedsakelig bestemt på bakgrunn av data etter markedsføring og gjenspeiler rapporteringsfrekvens i større grad enn reell frekvens.

Behandlingsrelaterte bivirkninger av alle grader er listet opp nedenfor i henhold til MedDRAs organklasser, frekvens 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 ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			overvekst av <i>Candida</i> , overvekst av <i>Clostridium difficile</i>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	nøytropeni, eosinofili, nedsatt hemoglobinkonsentrasjon	leukopeni, positiv Coombs test	trombocytopeni, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet			legemiddelindusert feber, interstitiell nefritt, anafylaksi, kutan vaskulitt
Hjertesykdommer			Kounis syndrom
Gastrointestinale sykdommer		gastrointestinale forstyrrelser	pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	forbigående økte nivåer av leverenzymmer	forbigående økt nivå av bilirubin	
Hud- og underhudssykdommer		hudutslett, urtikaria, pruritus	erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom, angionevrotisk ødem, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i nyre og urinveier			økt nivå av serumkreatinin, økt nivå av ureanitrogen i blodet (BUN) og redusert kreatininclearance (se pkt. 4.4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	reaksjoner på injeksjonsstedet, som kan omfatte smerte 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 så gir en positiv Coombs test (som kan påvirke forlikelighetstesting av blod) og svært sjelden hemolytisk anemi. Det er observert forbigående, oftest reversible, økte nivåer av leverenzymmer eller bilirubin i serum. Smerte ved intramuskulært injeksjonssted er mer sannsynlig ved høyere doser. Dette er imidlertid lite trolig en grunn til å seponere behandlingen.			

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til cefuroksimnatrium hos barn er tilsvarende 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 nevrologisk følgetilstand (sekvele), 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

Generelle egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Cefuroksim bindes 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 overfor cefuroksim kan skyldes én eller flere av følgende mekanismer:

- hydrolyse ved betalaktamaser, inkludert (men ikke begrenset til) bredspektrede betalaktamaser (ESBL) og AmpC-enzymmer som kan bli induisert, eller stabilt undertrykt i visse aerobe gramnegative bakteriearter
- redusert affinitet for penicillinbindende proteiner for cefuroksim
- impermeabel yttermembran, som forhindrer cefuroksims tilgang på penicillinbindende proteiner i gramnegative bakterier
- bakterielle efflukspumper

Organismer som har ervervet resistens overfor andre injiserbare cefalosporiner forventes også å være resistente overfor cefuroksim. Organismer med ervervet resistens overfor penicilliner kan, avhengig av resistensmekanisme, ha redusert følsomhet eller resistens overfor cefuroksim.

Brytningspunkter for cefuroksimnatrium

Minste hemmende konsentrasjoner (MIC) brytningspunkter utarbeidet av «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (EUCAST) er som følger (Versjon 6.0, gyldig fra 2016-01-01):

Mikroorganisme	Brytningspunkter (mg/liter)	
	<u>Følsom</u>	<u>Resistent</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8 ²
<i>Staphylococcus</i> spp.	Se fotnote ³	Se fotnote ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C og G	Se fotnote ⁴	Se fotnote ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> i viridansgruppen	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Brytningspunkter som ikke er relatert til spesifikke arter	≤4	>8

¹ Cefalosporins brytningspunkter for *Enterobacteriaceae* vil identifisere alle klinisk betydningsfulle resistensmekanismer (inkludert ESBL og plasmidmediert AmpC). Enkelte betalaktamaseproduserende isolater er følsomme eller intermediære overfor 3. og 4. generasjons cefalosporiner ved disse brytningspunktene og bør rapporteres slik som de testet dvs. at tilstedeværelse eller fravær av ESBL har i seg selv ingen betydning for kategorisering av følsomhet. ESBL-påvisning og karakterisering er anbefalt med hensyn til folkehelsen og infeksjonskontroll.

² Brytningspunkter er basert på høydoseterapi (1,5 g x 3) og gjelder kun *E. coli*, *Klebsiella* spp. og *P. mirabilis*

³ Stafylokokkers følsomhet overfor cefalosporiner er basert på cefoksitinfølsomhet unntatt cefiksim, ceftazidim, ceftibuten og ceftolozane-tazobaktam, som ikke har brytningspunkter og som ikke skal brukes ved stafylokokkinfeksjoner. Noen meticillin-resistente *S. aureus* er følsomme for ceftaroline og ceftobiprole.

⁴ Følsomheten til streptokokkgrupper A, B, C og G overfor cefalosporiner er basert på benzylpenicillinfølsomhet.

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 ekspertråd oppsøkes når lokal prevalens av resistens er kjent, og nytteverdien av legemidlet, i det minste for noen infeksjonstyper er tvilsom.

Cefuroksim er vanligvis aktiv overfor følgende mikroorganismer *in vitro*.

Arter som vanligvis er følsomme
<u>Grampositive aerob:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegative aerob:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismer hvor ervervet resistens kan være et problem
<u>Grampositive aerob:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridansgruppen)
<u>Gramnegative aerob:</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> <i>Proteus</i> spp. inkludere ikke <i>P. penneri</i> og <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositive anaerob:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegative anaerob:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Mikroorganismer med nedarvet resistens

<u>Grampositive aerobes:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegative aerobes:</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 penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositive anaerobes:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegative anaerobes:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Andre:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\$ Alle meticillinresistente *S. aureus* er resistente overfor cefuroksim.

In vitro er aktiviteten av kombinasjonen cefuroksimnatrium og aminoglykosidantibiotika vist å være i det minste additiv, med enkelte holdepunkter for synergi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær injeksjon av cefuroksim til friske frivillige, varierte gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner i serum fra 27-35 mikrogram/ml for en dose på 750 mg, og fra 33-40 mikrogram/ml for en dose på 1000 mg. Disse konsentrasjonene ble oppnådd innen 30-60 minutter etter administrering. Etter intravenøs dosering med 750 mg og 1,5 g, var serumkonsentrasjonene etter 15 minutter henholdsvis ca. 50 og 100 mikrogram/ml.

AUC og C_{max} øker tilsynelatende lineært med økning i enkeltdoser i området fra 250-1000 mg etter intramuskulær og intravenøs administrering. Det ingen holdepunkter for akkumulering av cefuroksim i serum hos friske frivillige etter gjentatt intravenøs administrering av doser på 1,5 g hver 8. time.

Distribusjon

Avhengig av hvilke metoder som er brukt, oppgis proteinbinding til 33-50 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum varierer fra 9,3-15,8 liter/1,73 m² etter intramuskulær eller intravenøs administrering av doser fra 250-1000 mg. Konsentrasjoner av cefuroksim over minste inhiberende konsentrasjon for vanlige patogener kan oppnås i tonsiller, sinusvev, bronkial mukosa, knokler, pleuravæske, leddvæske, synovialvæske, interstitiell væske, galle, sputum og kammervann (aqueous humour). Cefuroksim passerer blod-hjerne-barrieren når hjernevæske er betente.

Biotransformasjon

Cefuroksim metaboliseres ikke.

Eliminasjon

Cefuroksim utskilles uforandret gjennom glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon i nyrene. Etter

enten intramuskulær eller intravenøs injeksjon er halveringstid i serum ca. 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 intramuskulær eller intravenøs administrering av doser på 250-1000 mg varierer i området 114-170 ml/minutt/1,73 m².

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

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

Eldre

Etter intramuskulær eller intravenøs administrering er absorpsjon, distribusjon og utskillelse av cefuroksim hos eldre pasienter tilsvarende som hos yngre pasienter med lik nyrefunksjon. Da det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, bør forsiktighet utvises ved valg av cefuroksimdose, og det kan være nyttig å overvåke nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det er vist at halveringstid for cefuroksim i serum er vesentlig lengre hos nyfødte i henhold til gestasjonsalder. Hos eldre 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 primært via nyrene. Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance <20 ml/minutt), anbefales det at dosen med cefuroksim, som for andre tilsvarende antibiotika, reduseres for å kompensere for langsommere utskillelse (se pkt. 4.2). Cefuroksim fjernes effektivt ved hemodialyse og peritoneal dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

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

Farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold

For cefalosporiner har det vist seg at den viktigste farmakokinetiske-farmakodynamiske faktoren som korrelerer med effekt *in vivo*, 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 indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Det er ikke utført karsinogenisitetstudier, men det er heller ikke noe som tyder på karsinogent potensial.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med aminoglykosidantibiotika.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Ved intravenøs administrering skal cefuroksim ikke blandes med oppløsninger som inneholder andre virkestoffer.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 2 år.

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdig oppløsning er vist i 5 timer ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cefuroxim Fresenius Kabi 750 mg pulver til infusjons-/injeksjonsvæske, oppløsning:

15 ml hetteglass (fargeløst glass type II) med silikonisert gummipropp og aluminiumshette og blå flip-off hette av plast.

Cefuroxim Fresenius Kabi 1,5 g pulver til infusjons-/injeksjonsvæske, oppløsning:

20 ml hetteglass (fargeløst glass type II) med silikonisert gummipropp og aluminiumshette og rød flip-off hette av plast.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass

10 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for rekonstituering

Tabell 4. Volumer som skal tilsettes og konsentrasjoner av oppløsninger/suspensjoner som kan være nyttige ved behov for oppdelte doser.

Volumer som skal tilsettes og konsentrasjoner av oppløsninger/suspensjoner som kan være nyttige ved behov for oppdelte doser			
Størrelse på hetteglass	Mengde vann som skal tilsettes (ml)	Omtrentlig konsentrasjon av	Ferdig preparat

			<i>cefuroksim (mg/ml) **</i>	
750 mg	intramuskulært intravenøs bolus intravenøs infusjon	3 ml minst 6 ml minst 6 ml	216 116 116	Suspensjon Oppløsning Oppløsning
1,5 g	intramuskulært intravenøs bolus intravenøs infusjon	6 ml minst 15 ml 15 ml*	216 94 94	Suspensjon Oppløsning Oppløsning

* Rekonstituert oppløsning skal tilsettes til 50 eller 100 ml forlikelig infusjonsvæske (se informasjon om forlikelighet nedenfor).

** Endelig volum av rekonstituert oppløsning/suspensjon av cefuroksim er økt på grunn av fortrenningsfaktoren for virkestoffet som gir de angitte konsentrasjoner i mg/ml.

Som for alle parenterale legemidler rekonstituert oppløsning eller suspensjon skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Intramuskulær injeksjon: Etter tilsetting av et spesifikt volum av oppløsningsvæske til intramuskulær injeksjon, dannes en suspensjon.

Intravenøs bolusinjeksjon eller intravenøs infusjon: Oppløsningen skal kun brukes dersom den er klar og fri for partikler.

Oppløsninger og suspensjoner varierer i farge fra klare til gule, avhengig av konsentrasjon, oppløsningsvæske og oppbevaringsbetingelser.

Tilberedning av oppløsning til intravenøs infusjon

Cefuroxim Fresenius Kabi 750 mg og 1,5 g skal rekonstitueres for intravenøs injeksjon med vann til injeksjonsvæsker i henhold til instruksjonene (se tabell 4 over).

Ytterligere fortynning skal gjøres med 50-100 ml av én av de følgende forlikelige infusjonsvæskene før administrering av intravenøs infusjon:

Cefuroksimnatrium er forlikelig med følgende infusjonsvæsker. Det vil opprettholde potensialet i inntil 5 timer ved 2-8 °C i:

- vann til injeksjonsvæsker
- natriumklorid 9 mg/ml oppløsning
- glukose 50 mg/ml oppløsning

Kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Cefuroxim Fresenius Kabi 750 mg: 07-4837
Cefuroxim Fresenius Kabi 1,5 g: 07-4838

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.10.2009

Dato for siste fornyelse: 17.10.2013

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024