

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefuroxim B. Braun 750 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
Cefuroxim B. Braun 1,5 g pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefuroxim B. Braun 750 mg

Hver 2-kammerpose inneholder cefuroksimnatrium tilsvarende 750 mg cefuroksim.
Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 15 mg cefuroksim per ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Inneholder 2,0 g glukose per dose. Dette må tas i betraktning hos pasienter med diabetes mellitus.

Cefuroxim B. Braun 1,5 g

Hver 2-kammerpose inneholder cefuroksimnatrium tilsvarende 1,5 g cefuroksim.
Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 30 mg cefuroksim per ml.

Total mengde natrium i hver 2-kammerpose er som følger:

Styrke av Cefuroxim B. Braun	Mengde natrium i hver 2-kammerpose
750 mg	39 mg
1,5 g	78 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

Før rekonstituering inneholder 2-kammerposen et hvitt til offwhite pulver og en klar og fargeløs oppløsning.
Etter rekonstituering er den klare og fargeløse oppløsningen isoosmotisk og har en pH på 5,5 – 8,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cefuroxim B. Braun er indisert til behandling av infeksjonene 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: cellulitt, erysipelas og sårinfeksjoner
- Intraabdominale infeksjoner (se pkt. 4.4)
- Profylakse mot infeksjoner 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.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle legemidler.

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
Bløtvevsinfeksjoner: cellulitt, erysipelas og sårinfeksjoner	
Intraabdominale infeksjoner	
Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt	1,5 g hver 8. time
Alvorlige infeksjoner	750 mg hver 6. time 1,5 g hver 8. time
Kirurgisk profylakse ved gastrointestinal, gynekologisk kirurgi (inkludert keisersnitt) og ortopediske operasjoner	1,5 g ved induksjon av anestesi. Dette kan suppleres med to 750 mg-doser etter 8 og 16 timer.
Kirurgisk profylakse ved kardiovaskulære og øsofagale operasjoner	1,5 g ved induksjon av anestesi etterfulgt av 750 mg hver 8. time i ytterligere 24 timer.

Tabell 2.: Barn <40kg

	Spedbarn og småbarn >3 uker og barn <40 kg	Nyfødte (fra fødsel til 3 uker)
Samfunnservertet pneumoni	30-100 mg/kg/dag gitt som 3 eller 4 separate doser. En dosering på 60 mg/kg/dag er passende for de fleste infeksjoner.	30-100 mg/kg/dag gitt som 2 eller 3 separate doser (se pkt. 5.2)
Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt		
Bløtvevsinfeksjoner: cellulitt, erysipelas og sårinfeksjoner		
Intraabdominale infeksjoner		

Nedsatt nyrefunksjon

Cefuroksim utskilles hovedsakelig via nyrene. Som for andre tilsvarende antibiotika bør dosen av Cefuroxim B. Braun derfor reduseres hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon, slik at den langsommere utskillelsen kompenseres.

Tabell 3.: Anbefalt dosering for Cefuroxim B. Braun ved nedsatt nyrefunksjon

Kreatininclearance	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 3 ganger daglig).
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg 2 ganger daglig
<10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg én gang daglig
Pasienter som får hemodialyse	3,75	Ytterligere en dose på 750 mg bør gis på slutten av hver dialyse. I tillegg til parenteral bruk kan cefuroksimnatrium blandes inn i peritonealdialysevæsken (vanligvis 250 mg per 2 liter dialysevæske).
Pasienter med nyresvikt som får kontinuerlig arteriovenøs hemodialyse (CAVH) eller «high-flux»-hemofiltrasjon (HF) i intensivavdelinger	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 ganger daglig. Følg doseringsanbefalinger for nedsatt nyrefunksjon ved “low-flux”-hemofiltrasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Da cefuroksim hovedsakelig elimineres via nyrene, antas det ikke at nedsatt leverfunksjon vil påvirke farmakokinetikken til cefuroksim.

Administrasjonsmåte

Cefuroxim B. Braun skal kun administreres som intravenøs infusjon over en periode på 30-60 minutter.

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 av typen cefalosporiner.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som for alle betalaktamantibiotika er det 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 hatt 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 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 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 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. Nyrefunksjonen 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 er rapportert ved bruk av cefuroksim, og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Denne 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 for 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).

En svak interferens med tester basert på kobberreduksjon (Benedicts, Fehlings, Clinitest) kan ses. Dette skal imidlertid ikke føre til falske positive resultater, noe 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 behandles med cefuroksimnatrium.

Viktig informasjon om hjelpestoffer

Cefuroxim B. Braun 750 mg inneholder 39 mg natrium og 2,0 g glukose per dose. Mengde natrium per dose tilsvarer 2,0 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett og hos pasienter med diabetes mellitus.

Cefuroxim B. Braun 1,5 g inneholder 78 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 3,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cefuroksim kan påvirke tarmfloraen og føre til redusert reabsorpsjon av østrogen og nedsatt effekt av kombinasjons-p-piller.

Cefuroksim utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Samtidig administrering av probenecid anbefales ikke. Samtidig administrering 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 av 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. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Cefuroxim B. Braun skal kun forskrives til gravide kvinner dersom nytten 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 det ingen bivirkninger, selv om en risiko for diaré og soppinfeksjon i slimhinner ikke kan utelukkes. Tatt i betraktning nytten av amming for barnet og nytten 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 og 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 allerede eksisterende leversykdom, men det er ingen tegn til leverskade.

Frekvensinndelingen av bivirkningene nedenfor er estimerer da det mangler egnede data for beregning av insidens for de fleste bivirkningene. I tillegg kan insidens av bivirkninger forbundet med cefuroksimnatrium variere i henhold til indikasjon.

Data fra kliniske studier ble brukt for å fastsette frekvens av svært vanlige til sjeldne bivirkninger. Frekvensene for alle andre bivirkninger (dvs. de som forekommer med hyppighet $<1/1000$) ble

hovedsakelig fastsatt 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, 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 ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>			Overvekst av <i>Candida</i> , overvekst av <i>Clostridium difficile</i>
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	nøytropeni, eosinofili, nedsatt hemoglobin-konsentrasjon	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
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>	forbigående økte nivåer av leverenzymmer	forbigående økt nivå av 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 (blodureanitrogen) og redusert kreatininclearance (se pkt. 4.4)
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	reaksjoner på injeksjonsstedet som kan omfatte smerte og tromboflebitt		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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 sjeldent hemolytisk anemi.

Det er observert forbigående, oftest reversible, økte nivåer av leverenzymer eller bilirubin i serum.

Smerte ved intravenøst injeksjonssted er mer sannsynlig ved høyere doser. Dette er sannsynligvis ikke 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

Serumnivåer av cefuroksim kan reduseres ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andregenerasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01D C02

Virkningsmekanisme

Cefuroksim binder til penicillinbindende proteiner (PBP) og hemmer syntesen av bakteriens cellevegg. Dette hindrer 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-enzymmer, som kan bli induisert eller stabilt aktivert i visse aerobe gramnegative bakteriearter
- redusert affinitet hos penicillinbindende protein for cefuroksim
- impermeabel yttermembran, som forhindrer cefuroksims tilgang på penicillinbindende proteiner i gramnegative 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, ha redusert følsomhet eller resistens overfor cefuroksim.

Cefuroksimnatrium brytningspunkter

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

Mikroorganisme	Brytningspunkter (mg/liter)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fotnote ³	Fotnote ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C og G	Fotnote ⁴	Fotnote 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 betalaktamaseproduserende stammer er følsomme eller intermediære overfor 3. eller 4. generasjons cefalosporiner ved disse brytningspunktene og bør rapporteres slik som de oppdages, dvs. tilstedeværelse eller fravær av en ESBL har i seg selv ingen betydning for kategorisering av følsomhet. I mange områder er ESBL-påvisning og karakterisering anbefalt eller obligatorisk ved smittevernstiltak.

² Brytningspunkt relaterer kun til en dosering på 1,5 g × 3 og til *E. coli*, *P. mirabilis* og *Klebsiella* spp.

³ Stafylokokkers følsomhet overfor cefalosporiner er basert på meticillinfølsomhet, med unntak av ceftazidim, cefixim og ceftibuten, som ikke har brytningspunkter og derfor ikke skal brukes ved stafylokokkinfeksjoner.

⁴ Betalaktamfølsomheten til betahemolytiske streptokokker i gruppene A, B, C og G er basert på penicillinfølsomhet.

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

S=«susceptible», R=«resistant»

Mikrobiell følsomhet

Prevalens av ervervet resistens kan variere både geografisk og med tid for enkelte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertråd søkes når lokal prevalens av resistens er kjent og nytten av virkestoffet ved enkelte infeksjoner er usikker.

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

Arter som vanligvis er følsomme
<u>Grampositive aerob:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinfølsomme) [§] <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridansgruppen)
<u>Gramnegative aerob:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismer der ervervet resistens kan være et problem

<u>Grampositive aerobere:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegative aerobere:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (andre enn <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositive anaerobere:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegative anaerobere:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Mikroorganismer med iboende resistens
<u>Grampositive aerobere:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegative aerobere:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositive anaerobere:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegative anaerobere:</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 aminoglykosid vist å være i det minste additiv, og med enkelte holdepunkter for synergi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøse doser på 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 området 250-1000 mg etter intramuskulær og intravenøs administrering.

Det er ingen holdepunkter for akkumulering av cefuroksim i serum hos friske frivillige etter gjentatt intravenøs administrering av doser på 1500 mg hver 8.time.

Distribusjon

Avhengig av hvilke metoder som er brukt, oppgis proteinbindingen til 33-50 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum varierer fra 9,3 til 15,8 liter/1,73 m² etter intramuskulær eller intravenøs administrering i doseringsområdet 250 mg-1000 mg. Konsentrasjoner av cefuroksim over minste hemmende nivå for vanlige patogener kan oppnås i tonsiller, sinusvev, bronkial mucosa, knokler, pleuravæske, leddvæske, synovialvæske, interstitialvæske, galle, sputum og kammervann. Cefuroksim passerer blod-hjerne-barrieren når hjernehindene er betente.

Biotransformasjon

Cefuroksim metaboliseres ikke.

Eliminasjon

Cefuroksim utskilles via glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter enten intramuskulær eller intravenøs injeksjon er halveringstiden 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 intramuskulær eller intravenøs administrering av doser på 250-1000 mg varierer i området 114-170 ml/min/1,73 m².

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

Det ble ikke sett noen forskjeller i farmakokinetikken til cefuroksim hos menn og kvinner etter en enkelt intravenøs bolusinjeksjon av 1000 mg av 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 nyrefunksjonen (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Det er vist at halveringstiden av cefuroksim i serum er vesentlig lengre hos nyfødte i henhold til gestasjonsalder. Hos større spedbarn (alder >3 uker) og barn, er halveringstiden i serum imidlertid 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. kreatininclearance < 20 ml/min), anbefales det derfor at cefuroksimdosen, som for andre tilsvarende antibiotika, reduseres for å kompensere for en langsommere utskillelse (se pkt. 4.2). Cefuroksim fjernes effektivt ved hemodialyse og peritonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

For cefalosporiner er det vist at den viktigste farmakokinetiske-farmakodynamiske faktoren som korrelerer med effekt *in vivo*, er den prosentandelen av doseringsintervallet (% T) hvor

konsentrasjonen av ubundet cefuroksim holdes over minste hemmende 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 eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Det er ikke utført karsinogenitetsstudier, men det er imidlertid 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

Oppløsningsvæske

Glukose, vannfri

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før rekonstituering

2 år

Holdbarhet etter rekonstituering

Rekonstituert legemiddel er kun til engangsbruk.

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet av rekonstituert legemiddel i 2-kammerposen er vist i 4 timer ved romtemperatur og i 48 timer ved 2-8 °C.

Holdbarhet etter anbrudd

Åpnet 2-kammerpose skal brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cefuroxim B. Braun finnes i fargeløse, flerlags plastposer med 2 kamre, som består av PET/ALU/polypropylen-etylen-kopolymer og termoplastisk gummi (inneholder ikke lateks, PVC eller DEHP), med en infusjonsport. Én side er ugjennomsiktig, den andre gjennomsiktig.

Cefuroxim B. Braun 750 mg:

Én 2-kammerpose inneholder 789 mg pulver og 50 ml steril glukoseoppløsning.

Cefuroxim B. Braun 1,5 g:

Én 2-kammerpose inneholder 1578 mg pulver og 50 ml steril glukoseoppløsning.

2-kammerposene er pakket i esker med 24 poser.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dekk ikke til noe av foliestripen med pasientetiketten.

Skal ikke seriekobles.

Kast posen dersom foliestripen er skadet.

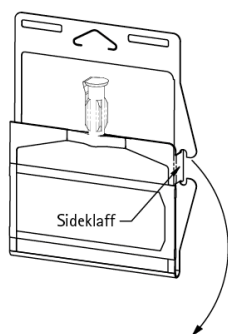
Fjern foliestripen først når legemidlet er klart til bruk.

Kontroller legemidlet visuelt før rekonstituering. Oppløsningen skal bare brukes dersom den er klar, fargeløs og ikke inneholder partikler.

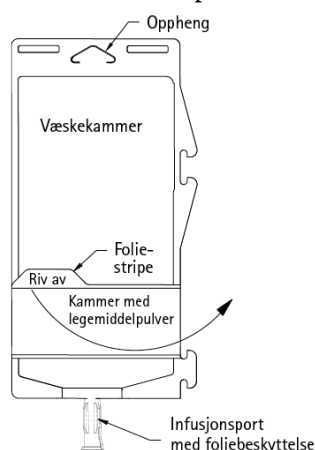
Instruksjoner for rekonstituering av Cefuroxim B. Braun

1. Åpne sideklaffen og brett ut posen.
2. Fjern foliestripen fra kammeret med legemiddelpulver.
3. Brett posen rett under kanten på oppløsningsvæsken og press til forseglingen mellom oppløsningsvæsken og pulveret brytes.
4. Rist oppløsningsvæske/pulver-blandingen til pulveret er fullstendig oppløst.
5. Kontroller den rekonstituerte oppløsningen visuelt med hensyn på partikler.
6. Press den brettede posen rett under kanten på oppløsningen for å bryte den andre forseglingen, slik at væsken når infusjonsporten.
7. Fjern beskyttelsesfolien fra infusjonsporten og koble til det sterile administreringssettet. Heng posen på et infusjonsstativ.

1. Åpne sideklaffen og brett ut posen

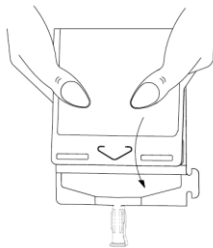
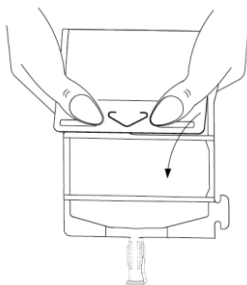


2. Fjern foliestripen fra kammeret med pulver

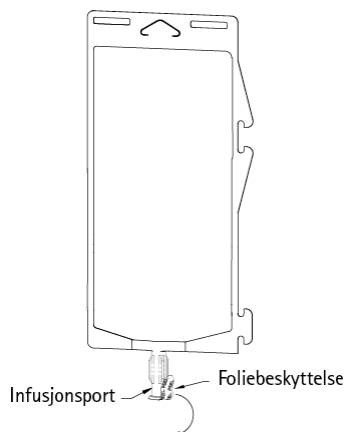


3. Brett posen for å bryte første forsegling

6. Press den brettede posen for å åpne den andre forseglingen



7. Fjern beskyttelsesfolien fra infusjonsporten



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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadresse:
34209 Melsungen
Tyskland
Tel: +49-5661-71-0
Faks: +49-5661-71-4567

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

750 mg: 12-9399
1,5 g: 12-9400

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.05.2014
Dato for siste fornyelse: 16.04.2019

10. OPPDATERINGSDATO

08.03.2023