PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cefuroxim Stragen 250 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Cefuroxim Stragen 750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Cefuroxim Stragen 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefuroxim Stragen 250 mg:
1 hetteglass inneholder cefuroksimnatrium tilsvarende 250 mg cefuroksim

Cefuroxim Stragen 750 mg:
1 hetteglass inneholder cefuroksimnatrium tilsvarende 750 mg cefuroksim

Cefuroxim Stragen 1,5 g:
1 hetteglass inneholder cefuroksimnatrium tilsvarende 1,5 g cefuroksim.

Hjelpestoff med kjent effekt:
14 mg (0,61 mmol) natrium / hetteglass med Cefuroxim Stragen 250 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
41 mg (1,78 mmol) natrium / hetteglass med Cefuroxim Stragen 750 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
81 mg (3,52 mmol) natrium / hetteglass med Cefuroxim Stragen 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

250 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

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

Beskrivelse: hvitt til nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Til behandling av infeksjonene som er angitt nedenfor hos voksne og barn, inkludert spedbarn (fra fødselen av) (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Pneumoni ervervet utenfor sykehus.
- Akutt forverring av kronisk bronkitt.
- Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt.
- Bløtdelsinfeksjoner: cellulitt, erysipelas og sårinfeksjoner.
- Intraabdominale infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Profylakse mot infeksjon ved gastrointestinal (inkludert øsofagus), ortopedisk, kardiovaskulær og gynekologisk kirurgi (inkludert keisersnitt).

I behandling og profylakse av infeksjoner hvor det er svært sannsynlig at det vil forekomme anaerobe organismer, bør cefuroksim administreres som tillegg til 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
Pneumoni ervervet utenfor sykehus og akutt forverring av kronisk bronkitt	750 mg hver 8. time (intravenøst eller intramuskulært)
Bløtdelsinfeksjoner: cellulitt, 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 to 750 mg-doser (intramuskulært) etter 8 timer og 16 timer.
Kirurgisk profylakse for kardiovaskulære og øsofageale 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 småbarn > 3 uker og barn < 40 kg	**Spedbarn (fødsel til tre uker)**
Pneumoni ervervet utenfor sykehus	30–100 mg/kg/dag (intravenøst) gitt som tre eller fire oppdelte doser; en dose på 60 mg/kg/dag er passende for de fleste infeksjoner	30-100 mg/kg/dag (intravenøst) gitt som to eller tre oppdelte doser (se pkt. 5.2)
Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt		
Bløtdelsinfeksjoner: cellulitt, erysipelas og sårinfeksjoner		
Intraabdominale infeksjoner		

Nedsatt nyrefunksjon

Cefuroksim utskilles hovedsakelig via nyrene. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon anbefales det derfor, som med alle slike antibiotika, at dosen reduseres for å kompensere for dens langsommere utskillelse.

Tabell 3. Anbefalte doser 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 dose (750 mg til 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	En ytterligere 750 mg dose gis intravenøst eller intramuskulært ved slutten av hver dialyse. I tillegg til parenteral bruk kan cefuroksimnatrium innlemmes i peritonealdialysevæske (vanligvis 250 mg per 2 liter dialysevæske).
Pasienter med nyresvikt på kontinuerlig arteriovenøs hemodialyse (CAVH) eller high-flux hemofiltrering (HF) i intensive behandlingsenheter	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg to ganger daglig. For low-flux hemofiltrering følges doseringen som anbefales ved nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Cefuroksim utskilles hovedsakelig via nyrene. Farmakokinetikken til cefuroksim forventes ikke og påvirkes av nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte
Cefuroxim Stragen skal administreres ved intravenøs injeksjon i løpet av 3 til 5 minutter direkte i en vene eller via en dryppslange eller infusjon over 30 til 60 minutter, eller ved dyp intramuskulær injeksjon. Intramuskulære injeksjoner skal injiseres i en relativt stor muskel, og ikke mer enn 750 mg skal injiseres på samme sted. Intravenøs administrasjon bør benyttes ved doser som er større enn 1,5 g. For instruksjoner vedrørende rekonstitusjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor antibiotika i klassen cepholosporiner..

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som for alle betalaktam antibiotika, 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 må iverksettes.

Før behandling initieres bør det undersøkes om pasienten tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor cefuroksim, andre cefalosporiner eller noen annen type betalaktam antibiotika.. Forsiktighet bør utvises hvis cefuroksim gis til pasienter som tidligere har hattkjent overfølsomhetsreaksjon 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 cefalosporin-antibiotika bør gis med forsiktighet til pasienter som samtidig behandles med potente diuretika slik som furosemid eller aminoglykosider. Nedsatt nyrefunksjon har blitt rapportert ved bruk av disse kombinasjonene. Nyrefunksjonen bør overvåkes hos eldre og hos de med allerede kjent nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Økt vekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av cefuroksim kan resultere i økt vekst av *Candida*. Vedvarende bruk kan også føre til økt vekst 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 kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Denne diagnosen bør vurderes hos pasienter med diaré under eller etter administrasjon 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 gis.

Intraabdominale infeksjoner

På grunn av dets aktivitetsspektrum er cefuroksim 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 i forbindelse med bruk av cefuroksim kan forstyrre krysstesting av blod (se pkt. 4.8).

Svak interferens med tester basert på kobberreduksjon (Benedicts, Fehlings, Clinitest) kan observeres. Dette bør imidlertid ikke føre til falskt positive resultater, noe som kan oppleves med andre cefalosporiner.

Da et falskt negativt resultat kan oppstå i ferricyanid-testen, anbefales det å bruke enten glukoseoksidase- eller heksokinasemetoder for å bestemme blod/plasma-glukosenivåene hos pasienter som behandles med cefuroksimnatrium.

Intrakameral bruk og øyesykdommer
Cefuroxim Stragen er ikke formulert for intrakameral bruk. Enkelttilfeller og flere samtidig observerte alvorlige uønskede reaksjoner i øyet er rapportert etter ikke-godkjent intrakameral bruk av cefuroksimnatrium hentet ut fra hetteglass som er godkjent for intravenøs/intramuskulær administrasjon. Disse reaksjonene omfatter makulaødem, netthinneødem, netthinneavløsning, netthinnetoksisitet, nedsatt syn, nedsatt synsskarphet, uklart syn, hornhinneopasitet og hornhinneødem.

Viktig informasjon om hjelpestoffer
Cefuroxim Stragen 250 mg pulver for injeksjonsvæske, oppløsning inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Cefuroxim Stragen 750 mg pulver for injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder
41 mg natrium per hetteglass, tilsvarende 2 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen.

Cefuroxim Stragen 1,5 g pulver for injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder
81 mg natrium per hetteglass, tilsvarende 4 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cefuroksim utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Samtidig bruk av probenicid anbefales ikke. Samtidig bruk av probenicid forlenger utskillelsen av cefuroksim og gir en høyere maksimal serumkonsentrasjon..

Potensielt nefrotoksiske legemidler og loop-diuretika
Høydosebehandling med cefalosporiner bør utføres med forsiktighet på pasienter som tarkraftig virkende diuretika (for eksempel furosemid) eller potensielt nefrotoksiske preparater (for eksempel aminoglykosid-antibiotika), siden nedsatt nyrefunksjon ikke kan utelukkes ved slike kombinasjoner.

Andre interaksjoner
For bestemmelse av glukose i blod/plasma, se pkt. 4.4.
Samtidig bruk av orale antikoagulantia kan gi økt internasjonal normalisert ratio (INR).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er en begrenset mengde data på bruk av cefuroksim hos gravide kvinner. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter (se pkt 5.3). Cefuroxim Stragen bør bare gis til gravide kvinner hvis fordelen oppveier risikoen.

Cefuroksim krysser placenta og oppnår terapeutiske nivåer i fostervann og navlestrengblod etter intramuskulær eller intravenøs dose til moren.

Amming
Cefuroksim utskilles i morsmelk i små mengder. Bivirkninger ved terapeutiske doser er ikke forventet, selv om risiko for diaré og soppinfeksjon i slimhinnene ikke kan utelukkes. Det må avgjøres om ammingen skal avsluttes eller om behandlingen med cefuroksim skal seponeres/utelates, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet
Det finnes ingen data vedrørende effekten av cefuroksimnatrium på fertilitet hos mennesker. Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vist noen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av cefuroksims påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Basert på kjente bivirkninger er det imidlertid usannsynlig at cefuroksim har en påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er nøytropeni, eosinofili, forbigående økning i leverenzymer eller bilirubin, spesielt hos pasienter med pre-eksisterende leversykdom. Det er imidlertid ingen holdepunkter for leverskade og reaksjoner på injeksjonsstedet.

Frekvenskategoriene som er angitt for bivirkningene nedenfor, er estimater, siden egnede data for å beregne forekomsten av de fleste reaksjoner ikke er tilgjengelige. I tillegg kan forekomsten av bivirkninger assosiert med cefuroksimnatrium variere avhengig av indikasjonen.

Data fra kliniske forsøk ble benyttet for å bestemme frekvensen av svært vanlige til sjeldne bivirkninger. Frekvensene av andre bivirkninger (dvs. de som forekommer sjeldnere enn < 1/10 000) ble hovedsakelig bestemt ved bruk av data etter markedsføring og gjenspeiler rapporteringsgrad i større grad enn reell frekvens.

Behandlingsrelaterte bivirkninger, alle grader, er oppført nedenfor etter MedDRA-organklasse, frekvens og alvorlighetsgrad. Følgende terminologi er brukt til klassifisering av frekvens: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Frekvens / Organklasse	Vanlige (≥ 1/100 og < 1/10)	Mindre vanlige: (≥ 1/1000 og < 1/100)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Overvekst av *Candida*-, overvekst av *Clostridium difficile*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	nøytropeni, eosinofili, redusert hemoglobin-konsentrasjon	leukopeni, positiv Coombs test	trombocytopeni, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet			legemiddelindusert feber interstitiell nefritt, anafylaksi, kutan vaskulitt
Hjertesykdommer			Kounis syndrom
Gastrointestinale sykdommer		gastrointestinal forstyrrelse	pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	forbigående økning i leverenzymer	forbigående økning i bilirubin	
Hud- og underhuds-sykdommer		hudutslett, urtikaria og kløe	Erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom, angionevrotisk ødem, Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i nyre og urinveier			økninger i serumkreatinin, økning i BUN (blood urea nitrogen) og nedsatt kreatininclearance (se pkt. 4.4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	reaksjoner på injeksjonsstedet som kan omfatte smerte og tromboflebitt		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cefalosporiner som klasse har en tendens til å bli absorbert på overflaten av røde cellemembraner og reagere med antistoffer rettet mot legemiddelet, som så gir en positiv Coombs test (kan forstyrre krysstesting av blod) og i svært sjeldne tilfeller hemolytisk anemi.

Forbigående økninger i serumleverenzymer eller bilirubin er observert. Disse er vanligvis reversible.

Smerter på injeksjonsstedet ved intramuskulær administrasjon er mer sannsynlig ved høyere doser. Dette er imidlertid lite trolig en grunn til å seponere behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for cefuroksimnatrium hos barn er forenlig med 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 www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdose kan føre til nevrologiske følgetilstander inkludert encefalopati, kramper og koma. Symptomer på overdose kan oppstå dersom dosen ikke reduseres tilstrekkelig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Serumnivåer 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 hemmer bakterienes celleveggsyntese etter binding til penicillinbindende proteiner (PBP-er). Dette ødelegger biosytesen av celleveggen (peptidoglykan), noe som fører til at bakteriecellen lyseres og dør.

Resistenssmekanisme

Bakteriell resistens mot cefuroksim kan skyldes én eller flere av følgende mekanismer:
- hydrolyse av betalaktamaser inkludert (men ikke begrenset til) bredspektrede betalaktamaser (ESBL) og Amp-C-enzymer, som kan induseres eller stabilt aktivert i visse aerobe Gram-negative bakteriearter;
- redusert affinitet i penicillinbindende proteiner for cefuroksim;
- ytre membranimpermeabilitet, som begrenser cefuroksims tilgang til penicillinbindende proteiner i gram-negativebakterier;
- bakterielle effluksjpumper.

Organismer som har ervervet resistens mot andre injiserbare cefalosporiner, er forventet å være resistente mot cefuroksim. Avhengig av resistensmekanismen kan organismer med ervervet resistens mot penicilliner vise redusert følsomhet eller resistens overfor cefuroksim.

Cefuroksimnatrium-brytningspunkter

Minste hemmende konsentrasjons-brytningspunkter (MIC) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er som følger:

Mikroorganisme	**Brytningspunkt (mg/l)**	
	Følsom	Resistent
Enterobacteriaceae[1]	≤ 8[2]	> 8
Staphylococcus spp.	Merknad[3]	Merknad[3]
Streptococcus A, B, C og G	Merknad[4]	Merknad[4]
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5	> 1
Streptococcus (andre)	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 1	> 2
Moraxella catarrhalis	≤ 4	> 8

Ikke-artsrelaterte brytningspunkter[1]	≤ 4[5]	> 8[5]

[1] Cefalosporin-brytningspunktene for *Enterobacteriaceae* vil oppdage alle klinisk viktige resistensmekanismer (inkludert ESBL og plasmidmediert AmpC). Noen stammer som produserer betalaktamaser, er mottakelige eller middels mottakelige for tredje- eller fjerdegenerasjons cefalosporiner med disse brytningspunktene og skal rapporteres som funnet, dvs. forekomst eller fravær av en ESBL påvirker ikke kategoriseringen av mottakelighet i seg selv. På mange områder er påvisning og karakterisering av ESBL anbefalt eller obligatorisk for smittevernsformål.

[2] Brytningspunktet vedrører en dose på 1,5 g × 3 og kun *E. coli, P. mirabilis* og *Klebsiella spp*

[3] Stafylokokkers mottakelighet overfor cefalosporiner er utledet fra meticillinmottakeligheten bortsett fra ceftazidme, cefixime og ceftibuten, som ikke har brytningspunkter og ikke bør brukes for stafylokokkinfeksjoner.

[4] Følsomheten for streptokokkgrupper A, B, C og G for cefalosporin utledes fra penicillinmottakeligheten.

[5] Brytningspunkter gjelder for daglig intravenøs dose på 750 mg × 3 og en høy dose på minst 1,5 g × 3.

Mikrobiologisk mottakelighet

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør ekspertråd søkes når den lokale forekomsten av resistens er kjent og nytten av midlet på minst noen typer infeksjoner er tvilsom.

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

Vanligvis mottakelige arter
Gram-positive aerober: *Staphylococcus aureus (methicillin-mottakelige)* $ *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gram-negative aerober: *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis*
Mikroorganismer som ervervet resistens kan være et problem for
Gram-positive aerober: *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus mitis* (viridans-gruppe)
Gram-negative aerober: *Citrobacter* spp. ikke inkludert *C. freundii* *Enterobacter* spp. ikke inkludert *E. aerogenes* og *E. Cloacae* *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. ikke inkludert *P. penneri* og *P. vulgaris* *Providencia* spp. *Salmonella* spp.
Gram-positive anaerober: *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp.
Gram-negative anaerober: *Fusobacterium* spp. *Bacteroides* spp.
Naturlig resistente mikroorganismer

Gram-positive aerober: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium*
Gram-negative aerober: *Acinetobacter* spp. *Burkholderia cepacia* *Campylobacter spp.* *Citrobacter freundi* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Morganella morganii* *Proteus penneri* *Proteus vulgaris* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* *Stenotrphomonas maltophilia*
Gram-positive anaerober: *Clostridium difficile*
Gram-negative anaerober: *Bacteroides fragilis*
Andre: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma spp.* *Legionella spp.*

$ Alle meticillinresistente *S. aureus* er resistente mot cefuroksim.

In vitro har aktivitetene til cefuroksimnatrium og aminoglykosid-antibiotika i kombinasjon i det minste vist seg å være additive med tidvise bevis på synergi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær (IM) injeksjon av cefuroksim til friske frivillige varierte gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon fra 27 til 35 µg/ml for en dose på 750 mg og fra 33 til 40 µg / ml for en dose på 1000 mg, og ble oppnådd innen 30 til 60 minutter etter administrering. Etter intravenøse (i.v.) doser på 750 og 1500 mg var serumkonsentrasjonene henholdsvis ca. 50 og 100 µg/ml ved 15 minutter.

AUC og C_{max} synes å øke lineært med økende doser i intervallet på 250 til 1000 mg etter i.m. i og i.v.administrering. Det var ingen holdepunkter for akkumulering av cefuroksim i serum hos friske frivillige etter gjentatt Ii.v. administrering av 1500 mg doser hver 8. time.

Distribusjon

Proteinbinding angis som 33 til 50 %, avhengig av metoden som er benyttet. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet varierer fra 9,3 til 15,8 l/1,73 m^2 IM og IV administrering av doser fra 250–1000 mg. Konsentrasjoner av cefuroksim over minste inhiberende konsentrasjon (MIC) for vanlige patogener kan oppnås i tonsiller , sinusvev, bronkial slimhinne, bein, pleuravæske, leddvæske, synovialvæske, interstitiell væske, galle, spytt og kammervæske. Cefuroksim passerer blod-hjerne-barrieren når hjernehinnene er betente..

Biotransformasjon

Cefuroksim metaboliseres ikke.

Eliminasjon

Cefuroksim utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter enten i.m. eller i.v. injeksjon er serumhalveringstiden ca. 70 minutter. Uforandret cefuroksim gjenfinnes tilnærmet fullstendig (85 til 90 %) i urinen innen 24 timer etter administrering. Det meste av cefuroksim utskilles i løpet av de første 6 timer. Gjennomsnittlige renal clearance etter i.m. eller i.v. administrering av doser på 250 til 1000 mg. varierer fra 114 - 170 ml/min/1,73 m^2

Spesielle pasientpopulasjoner
Kjønn

Ingen forskjeller i farmakokinetikken av cefuroksim ble observert mellom menn og kvinner etter en enkelt i.v. bolusinjeksjon av 1000 mg cefuroksim som natriumsalt.

Eldre

Etter i.m. eller i.v.administrasjon er absorpsjon, distribusjon og utskillelse av cefuroksim hos eldre pasienter lik den hos yngre pasienter med tilsvarende nyrefunksjon. Fordi eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør det utvises forsiktighet ved valg av cefuroksim-dose, og det kan være nyttig å overvåke nyrefunksjonen (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Serumhalveringstiden til cefuroksim har vist seg å være betydelig forlenget hos nyfødte i henhold til gestasjonsalder. Hos eldre spedbarn (> 3 uker) og hos barn er serumhalveringstiden på 60 til 90 minutter, tilsvarende den som ble observert hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Cefuroksim utskilles hovedsakelig via nyrene. Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon (dvs. $C1_{cr}$ < 20 ml/minutt) anbefales det derfor, som med alle slike antibiotika, at dosen av cefuroksim reduseres for å kompensere for dens langsommere utskillelse (se pkt. 4.2). Cefuroksim fjernes effektivt ved hemodialyse og peritoneal dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Siden cefuroksim primært utskilles via nyrene, forventes ikke nedsatt leverfunksjon å ha effekt på cefuroksims farmakokinetikk.

PK-/PD-forhold

For cefalosporiner har den viktigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeksen som sammenfaller med *in vivo*-effekt, vist seg å være den prosentandelen av doseringsintervallet (%T) der konsentrasjonen av ubundet cefuroksim holdes over den minste inhiberende konsentrasjonen (MIC) for de aktuelle bakteriestammene (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 og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Ingen karsinogenitetsstudier har blitt utført, men det er ingenting som tyder på kreftfremkallende potensiale.

Gamma-glutamyltranspeptidase-aktivitet i rotteurin hemmes av forskjellige cefalosporiner, men hemmelsesgraden er mindre med cefuroksim. Dette kan ha betydning for forstyrrelser i kliniske laboratorietester hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Cefuroksim må ikke blandes i samme sprøyte som aminoglykosid-antibiotika. Blanding av cefuroksim med natriumbikarbonat -løsninger påvirker fargen på oppløsningen vesentlig. Derfor anbefales ikke denne løsningen for fortynning av cefuroksim. Om nødvendig kan cefuroksim-oppløsning i vann til injeksjonsvæsker innføres i infusjonssettslangen hos pasienter som får natriumbikarbonatløsning ved infusjon.
Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler og andre løsninger for injeksjon, unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Rekonstituert oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart.
Dersom produktet ikke tas i bruk umiddelbart, er det brukers ansvar å overholde tidsfristene og betingelsene for oppbevaring. Denne perioden skal normalt ikke vare lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C med mindre rekonstitusjon har funnet sted i kontrollerte og validerte aseptiske omgivelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i kartongen for å beskytte mot lys.
Etter rekonstitusjon: Se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cefuroxim Stragen 250 mg
En kartong inneholder 10 x 10 ml hetteglass i klart, fargeløst glass, med halogenerte butyl-gummipropper.

Cefuroxim Stragen 750 mg
En kartong inneholder 10 x 10 ml hetteglass i klart, fargeløst glass, med halogenerte butyl-gummipropper.

Cefuroxim Stragen 1,5g
En kartong inneholder 10 x 20 ml hetteglass i klart, fargeløst glass, med halogenerte butyl-gummipropper.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjon for fortynning

Tabell 4. Tilsetningsmengder og oppløsningskonsentrasjoner som kan være nyttig når det er nødvendig med fraksjonsdoser.

Tilsetningsmengder og oppløsningskonsentrasjoner som kan være nyttig når det er nødvendig med fraksjonsdoser		
Hetteglasstørrelse	Vannmengde som skal tilsettes (ml)	Omtrentlig cefuroksim-konsentrasjon (mg/ml)**

250 mg pulver for injeksjonsvæske, oppløsning			
250 mg	intramuskulært intravenøst	1 ml minst 2 ml	216 116
750 mg pulver for injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning			
750 mg	intramuskulært intravenøs bolus intravenøs infusjon	3 ml minst 6 ml minst 6 ml*	216 116 116
1,5 g pulver for injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning			
1,5 g	intramuskulært intravenøs bolus intravenøs infusjon	6 ml minst 15ml 15 ml*	216 94 94

* Rekonstituert oppløsning som skal tilsettes 50 eller 100 ml kompatibel infusjonsvæske (se informasjon om kompatibilitet nedenfor)

*** Det resulterende volumet av oppløsningen av cefuroksim i rekonstitusjonsmedium har økt i henhold til legemiddelets fortrengningsfaktor, noe som resulterer i de nevnte konsentrasjonene i mg/ml.*

Den rekonstituerte loppøsningen er gulaktig til brunaktig. Forskjeller i farge og intensitet har ingen innvirkning på sikkerheten og effektiviteten.

Rist lett for å oppnå en klar oppløsning.
En vandig løsning av cefuroksim har en pH-verdi på 6,0–8,5.

Kompatibilitet
Cefuroksimnatrium er kompatibelt med følgende infusjonsvæsker.
– Vann for injeksjon
– Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)-løsning
– Glukose 50 mg/ml (5 %)-løsning

Som med alle parenterale legemidler må den rekonstituerte løsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging før den administreres. Løsningen må kun brukes hvis den er klar og uten partikler.

Kun for engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mg: 96-12
750 mg: 03-2329
1,5 g: 03-2330

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.09.98 / Siste fornyelse: 28.08.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.05.2023
11849/11850/11851