

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefuroxim MIP 750 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning:

Hvert hetteglass inneholder cefuroksimnatrium tilsvarende 750 mg cefuroksim
Hvert hetteglass inneholder 42 mg natrium

Cefuroxim MIP 1,5 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

Hvert hetteglass inneholder cefuroksimnatrium tilsvarende 1500 mg cefuroksim
Hvert hetteglass inneholder ca. 83 mg natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

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

Hvitt eller nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cefuroxim MIP er indisert ved behandling av infeksjonene oppført på listen nedenfor, hos voksne og barn, inkludert nyfødte (fra fødselen) (se pkt. 4.4 og 5.1).

- samfunnservertet pneumoni (CAP)
- akutt forverring av kronisk bronkitt
- kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt
- infeksjoner i mykt vev: cellulitt, erysipelas og sårinfeksjoner
- intraabdominale infeksjoner (se pkt. 4.4)
- profylakse mot infeksjon ved gastrointestinale (inkludert øsofagus), ortopediske, kardiovaskulære og gynekologiske kirurgiske inngrep (inkludert keisersnitt).

Ved behandling og forebygging av infeksjoner der det er svært sannsynlig at anaerobe organismer opptrer, bør cefuroksim administreres med andre hensiktsmessige antibakterielle midler.

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler bør følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabell 1: Voksne og barn ≥ 40 kg

Indikasjon	Dose
Samfunnservertet pneumoni og akutt forverring av kronisk bronkitt	750 mg hver 8. time (intravenøst eller intramuskulært)

Infeksjoner i mykt vev: 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 ved gastrointestinale, gynekologiske kirurgiske inngrep (inkludert keisersnitt) og ortopediske operasjoner	1,5 g med induksjon av anestesi. Dette kan suppleres med to 750 mg-doser (intramuskulært) etter 8 timer og 16 timer.
Kirurgisk profylakse ved kardiovaskulære og øsofageale operasjoner	1,5 g med induksjon av anestesi, deretter 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 (fra fødselen til 3 uker)
Samfunnsservervet pneumoni	30 til 100 mg/kg/døgn (intravenøst) fordelt på 3 eller 4 doser; en dose på 60 mg/kg/døgn er tilstrekkelig for de fleste infeksjoner	30 til 100 mg/kg/døgn (intravenøst) fordelt på 2 eller 3 doser (se pkt. 5.2)
Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt		
Infeksjoner i mykt vev: cellulitt, erysipelas og sårinfeksjoner		
Intraabdominale infeksjoner		

Nedsatt nyrefunksjon

Cefuroksim utskilles hovedsakelig i nyrene. Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon anbefales det derfor, som med alle slike antibiotika, at cefuroksim-dosen reduseres for å kompensere for den langsommere utskillelsen.

Tabell 3: Anbefalte cefuroksim-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 standarddosen (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 en gang daglig
Pasienter på hemodialyse	3,75	En ekstra dose på 750 mg skal gis intravenøst eller intramuskulært på slutten av hver dialysebehandling; i tillegg til parenteral bruk kan cefuroksimnatrium blandes med peritonealdialysevæsken (vanligvis 250 mg pr. 2 liter dialysevæske).
Pasienter med nyresvikt på kontinuerlig arteriovenøs hemodialyse (CAVH) eller high-flux hemofiltrasjon (HF) på intensivavdelinger	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg to ganger daglig; for low-flux hemofiltrasjon følges doseringen som anbefales under nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Cefuroksim elimineres hovedsakelig i nyrene. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon forventes dette ikke å virke inn på cefuroksims farmakokinetikk.

Administrasjonsmåte

Cefuroksim skal gis som en intravenøs injeksjon i løpet av 3 til 5 minutter, direkte i en blodåre eller via dryppslange eller infusjon i løpet av 30 – 60 minutter, eller som dyp intramuskulær injeksjon. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor cefuroksim.

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor cefalosporin-antibiotika.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor noen andre typer betalaktam-antibiotika (penicilliner, monobaktamer og karbapenemer) i anamnesen.

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 behandlingen med cefuroksim seponeres umiddelbart og adekvate strakstiltak iverksettes.

Før behandlingen begynner, må det fastslås om pasienten har alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor cefuroksim, andre cefalosporiner eller overfor noen andre typer betalaktamer. Varsomhet bør utvises dersom cefuroksim gis til pasienter med ikke-alvorlig overfølsomhet overfor andre betalaktamer i anamnesen.

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

Cefalosporin-antibiotika i høye doser bør gis med forsiktighet til pasienter som samtidig behandles med potente diuretika som furosemid eller aminoglykosider. Nedsatt nyrefunksjon har vært rapportert når disse kombinasjonene brukes. Nyrefunksjonen bør overvåkes hos eldre og pasienter med kjent tidligere nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2)

Overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av cefuroksim kan føre til overvekst av *Candida*. Langvarig bruk kan også føre til overvekst av andre ikke-følsomme mikroorganismer (f.eks. enterokokker og *Clostridium difficile*), som kan medføre at behandlingen må avbrytes (se pkt. 4.8).

Pseudomembranøs kolitt forbundet med antibakterielle midler er rapportert ved bruk av cefuroksim og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Denne diagnosen bør overveies hos pasienter med diaré under eller etter administrasjon av cefuroksim (se pkt. 4.8). Seponering av behandlingen med cefuroksim og administrasjon av spesifikk behandling for *Clostridium difficile* bør overveies. Det skal ikke gis legemidler som hemmer peristaltikken.

Intraabdominale infeksjoner

På grunn av cefuroksims virkningsspektrum egner det seg ikke til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative ikke-fermenterende bakterier (se pkt. 5.1).

Intrakameral bruk og øyesykdommer

Cefuroxim MIP er ikke formulert til intrakameral bruk. Alvorlige okulære bivirkninger er blitt rapportert etter ikke-godkjent intrakameral bruk av cefuroksimnatrium fra hetteglass som er godkjent til intravenøs/intramuskulær administrasjon. Disse bivirkningene omfatter makulært ødem, retinalt ødem, netthinneavløsning, retinal toksisitet, nedsatt syn, nedsatt synsskarphet, tåkesyn, uklarhet i hornhinne og hornhinneødem.

Interferens med diagnostiske prøver

Utviklingen av en positiv Coombs test forbundet med bruk av cefuroksim kan interferere med kryssmatching av blod (se pkt. 4.8).

Lett interferens med kobberreduksjonsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest) kan observeres. Dette skulle imidlertid ikke føre til falske positive resultater, som kan forekomme med noen andre cefalosporiner.

Da et falsk negativt resultat kan opptre i ferricyanidprøven, anbefales det å bruke enten glukoseoksidase- eller heksokinasemetodene for å bestemme glukosenivåene i blod/plasma hos pasienter som får cefuroksimnatrium.

Viktig informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder henholdsvis 42 mg natrium per 750 mg dose og 83 mg natrium per 1,5 g dose. Dette tilsvarer henholdsvis 2,1 % og 4,2 % 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 utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Samtidig bruk av probenecid anbefales ikke. Samtidig administrasjon av probenecid forlenger utskillelsen av antibiotikumet og vil gi et forhøyet toppnivå i serum.

Potensielt nefrotoksiske legemidler og loop-diuretika

Behandling med cefalosporiner i høye doser bør foretas med varsomhet hos pasienter som tar sterktvirkende diuretika (som furosemid) eller potensielt nefrotoksiske preparater (som aminoglykosidantibiotika), fordi nedsettelse av nyrefunksjonen ved bruk av slike kombinasjoner ikke kan utelukkes.

Andre interaksjoner

Beregning av glukosenivåer i blod/plasma: Se pkt. 4.4.

Samtidig bruk med orale antikoagulantia kan forårsake økning i INR (International Normalised Ratio).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede mengder data fra bruk av cefuroksim hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Cefuroxim MIP skal bare forskrives til gravide kvinner dersom nytten oppveier risikoen.

Det er påvist at cefuroksim går over i placenta og oppnår terapeutiske nivåer i amnionvæske og navlestrengsblod etter intramuskulær eller intravenøs dose til moren.

Amming

Små mengder cefuroksin utskilles i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen uheldige reaksjoner med terapeutiske doser, men en risiko for diaré og soppinfeksjon kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning nytten av amming for barnet og nytten av behandling for moren, må det tas en beslutning om hvorvidt ammingen skal opphøre eller om behandlingen med cefuroksim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av cefuroksimnatrium på fertiliteten hos mennesker. Reproduksjonsstudier i dyr har ikke vist noen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen undersøkelser av cefuroksims påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. På grunnlag av kjente bivirkninger er det imidlertid lite sannsynlig at cefuroksim vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er nøytropeni, eosinofili, forbigående økning av leverenzymmer eller bilirubin, spesielt hos pasienter med tidligere leversykdom, men det er ingen tegn på leverskade eller reaksjoner på administrasjonsstedet.

Frekvenskategoriene gitt til bivirkningene nedenfor er overslag, da det ikke foreligger data som passer til å kalkulere forekomsten av de fleste reaksjonene. I tillegg kan forekomsten av bivirkninger forbundet med cefuroksimnatrium variere alt etter indikasjon.

Det ble brukt data fra kliniske utprøvinger til å bestemme frekvensen av svært vanlige til sjeldne bivirkninger. Frekvensene gitt til alle andre bivirkninger (dvs. de som forekommer blant <1/10 000) ble hovedsakelig bestemt ved å bruke data etter markedsføringen, og viser til rapporteringstall istedenfor en virkelig frekvens.

Behandlingsrelaterte bivirkninger, alle grader, er oppført på listen nedenfor etter MedDRA organklasser, frekvens og alvorlighetsgrad. Følgende konvensjon er benyttet til 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
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Overvekst av <i>Candida</i> , overvekst av <i>Clostridium difficile</i>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	nøytropeni, eosinofili, redusert konsentrasjon av hemoglobin	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
Sykdommer i lever og galleveier	forbigående økning av leverenzymmer	forbigående økning av bilirubin	
Hud- og underhudsykdommer		hudutslett, urticaria og pruritus	erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnson syndrom, angionevrotisk ødem. legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Sykdommer i nyre og urinveier			økt kreatinin i serum, økt ureanitrogen i blod og redusert kreatininclearance (se pkt. 4.4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet som kan inkludere smerter og tromboflebitt		
<i>Beskrivelse av utvalgte bivirkninger</i> Som klasse har cefalosporiner en tendens til å absorberes på overflaten av røde cellemembraner og reagere med antistoffer rettet mot legemidlet og vil føre til en positiv Coombs test (som kan interferere med kryssmatchingen av blod) og svært sjelden hemolytisk anemi. Forbigående økninger av leverenzymmer i serum eller bilirubin har blitt sett og er vanligvis reversible. Smerter på det intramuskulære injeksjonsstedet er mer sannsynlig med høye doser. Det er imidlertid liten grunn til å seponere behandlingen.			

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til cefuroksimnatrium hos barn stemmer overens 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til nevrologiske sekvele og inkluderer encefalopati, kramper og koma. Symptomer på overdosering kan opptre dersom dosen ikke reduseres på riktig måte hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Cefuroksimnivåer i serum kan reduseres med hemodialyse eller peritonealdialyse.

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 å ha festet seg til penicillinbindende proteiner (PBPs). Dette resulterer i avbrudd i celleveggs (peptidoglykan) biosyntese, som fører til bakteriolyse.

Farmakodynamiske/farmakokinetiske forhold

Effektiviteten bestemmes hovedsakelig av hvor lang tid legemiddelnivået er over den minimale hemmende konsentrasjonen for patogenet.

Resistensmekanisme

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

- Hydrolyse av betalaktamaser, inkludert (men ikke begrenset til) bredspektrede betalaktamaser (ESBLs - extended-spectrum beta-lactamases) og Amp-C-enzym, som kan induseres eller bli stabilt hemmet i visse aerobe gramnegative bakteriearter.
- Penicillinbindende proteiner med redusert affinitet overfor cefuroksim.
- Ugjennomtrengelig yttermembran, som begrenser cefuroksims tilgang til penicillinbindende proteiner i gramnegative bakterier.
- Bakterielle efflukspumper.

Organismer som har blitt resistente mot andre cefalosporiner til injeksjon, forventes å være resistente mot cefuroksim. Avhengig av resistensmekanismen, kan organismer som har blitt resistente mot penicilliner oppvise redusert følsomhet for eller resistens mot cefuroksim.

Brytningspunkter

Brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon – MIC (Minimum inhibitory concentration) – brytningspunkter fastsatt av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er:

Mikroorganisme	Følsomme	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹ <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. og <i>P. mirabilis</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note ²	Note ²
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C og G	Note ³	Note ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
PK/PD-brytningspunkter (ikke relatert til art)	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Brytningspunkter er basert på høydoseterapi.
- 2 Stafylokokkers følsomhet for cefalosporiner er basert på følsomhet for cefoksitin, bortsett fra cefixim, ceftazidim, ceftazidim-avibactam, ceftibuten og ceftolozan-tazobactam, som ikke har brytningspunkter og ikke skal brukes til stafylokokkinfeksjoner.
- 3 Følsomheten som streptokokker gruppe A, B, C og G har for cefalosporiner, er basert på følsomheten for benzylpenicillin.

Mikrobiologisk følsomhet

Resistensprevalensen kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør man rådføre seg med fagfolk når den lokale resistensprevalensen er kjent og nytten av legemidlet er tvilsom, i alle fall for noen infeksjonstyper.

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

Vanligvis følsomme arter
Grampositive aerobes <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridansgruppen)
Gramnegative aerobes <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

Mikroorganismer der resistens kan være et problem
Grampositive aerobere <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramnegative aerobere <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.
Grampositive anaerobere <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
Gramnegative anaerobere <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Iboende resistente mikroorganismer
Grampositive aerobere <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>

Gramnegative aerobere <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Grampositive anaerobere <i>Clostridium difficile</i>
Gramnegative anaerobere <i>Bacteroides fragilis</i>
Andre <i>Chlamydia</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp.

^sAlle meticillin-resistente *S. aureus* er resistente mot cefuroksim.

In vitro har aktiviteten til cefuroksimnatrium og aminoglykosidantibiotika i kombinasjon vist seg å være i det minste additive, med sporadiske tegn på synergi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær (i.m.) injeksjon av cefuroksim til friske frivillige, varierte gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner i serum fra 27 til 35 µg/ml for en 750 mg dose og fra 33 til 40 µg/ml for en 1 g dose, og ble oppnådd innen 30 til 60 minutter etter administrasjon. Etter intravenøs (i.v.) doser på 750 mg og 1,5 g, var serumkonsentrasjonene henholdsvis ca. 50 og 100 µg/ml, etter 15 minutter.

AUC og C_{max} later til å øke lineært med økning av dosen i et enkeltdoseområde fra 250 mg til 1 g etter i.m. og i.v. administrasjon. Det var ingen evidens på akkumulering av cefuroksim i serum fra friske frivillige etter gjentatt intravenøs administrasjon av 1,5 g-doser hver 8. time.

Distribusjon

Proteinbinding har blitt oppgitt som 33 til 50 %, avhengig av hvilken metode som brukes. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum varierer fra 9,3 til 15,8 l/1,73 m² etter i.m. eller i.v. administrasjon over doseområdet fra 250 mg til 1 g. Cefuroksimkonsentrasjoner som overskrider minimumsnivåene for hemming for vanlige patogener kan oppnås i tonsiller, sinusvev, slim i bronkier, ben, pleuravæske, leddvæske, synovialvæske, interstitiell væske, galle, sputum og humor aquosus (kammervannet i øyet). Cefuroksim går gjennom blod-hjernebarrieren når meningene (hjernehindene) er betente.

Biotransformasjon

Cefuroksim metaboliseres ikke.

Eliminasjon

Cefuroksim utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Halveringstiden i serum etter enten intramuskulær eller intravenøs injeksjon er ca. 70 minutter. Det er nesten fullstendig gjenvinning (85 til 90 %) av uendret cefuroksim i urinen innen 24 timer etter administrasjon. Mesteparten av cefuroksim utskilles i løpet av de første 6 timene. Gjennomsnittlig nyreclearance varierer fra 114 til 170 ml/min/1,73 m² etter i.m. eller i.v. administrasjon i et doseområde fra 250 mg til 1 g.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

Det ble ikke sett noen forskjell i cefuroksims farmakokinetikk mellom menn og kvinner etter én i.v. bolusinjeksjon på 1 g med cefuroksim som natriumsalt.

Eldre

Etter i.m. eller i.v. administrasjon er absorpsjonen, distribusjonen og eliminasjonen av cefuroksim hos eldre pasienter lik den hos yngre pasienter med tilsvarende nyrefunksjon. Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, derfor bør man være varsom med å velge cefuroksimdose, og det kan være nyttig å kontrollere nyrefunksjonen (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Cefuroksims halveringstid i serum har vist seg å være betraktelig forlenget hos nyfødte iht. gestasjonsalder. Hos eldre spedbarn (>3 uker) og hos barn er imidlertid en serumhalveringstid på 60 til 90 minutter lik den man kan se hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Cefuroksim utskilles hovedsakelig i nyrene. Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon (dvs. $Cl_{cr} < 20$ ml/min) anbefales det, som med alle slike antibiotika, at dosen med cefuroksim reduseres for å kompensere for den langsommere utskillelsen (se pkt. 4.2). Cefuroksim fjernes effektivt med hemodialyse og peritonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Siden cefuroksim hovedsakelig elimineres av nyrene, forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon vil ha noen effekt på cefuroksims farmakokinetikk.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

For cefalosporiner har den viktigste farmakokinetiske/farmakodynamiske indeksen i korrelasjon med effektivitet *in vivo* vist seg å være den prosentdelen av doseringsintervallet (%T) hvor den ubundne konsentrasjonen holder seg over MIC (minimum inhibitory concentration) av cefuroksim for individuelle målarter (dvs. %T > MIC).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avslører ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet. Det er ikke foretatt noen studier av karsinogenitet; det er imidlertid ikke noe som tyder på karsinogent potensial.

Gamma-glutamyltranspeptidase-aktivitet i rotteurin blir hemmet av diverse cefalosporiner, men hemmingsnivået er mindre med cefuroksim. Dette kan ha betydning for forstyrrelser i kliniske laboratorieprøver hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler og andre injeksjons- eller infusjonsoppløsninger bortsett fra de som er oppgitt i pkt. 6.6. Cefuroksim skal ikke blandes med aminoglykosidantibiotika.

Når cefuroksim blandes med natriumbikarbonatoppløsninger, vil fargen på oppløsningen påvirkes betraktelig. Denne oppløsningen anbefales derfor ikke til fortynning av cefuroksim. Om nødvendig kan cefuroksimoppløsningen i vann til injeksjonsvæsker tilsettes i slangen på tilføringssettet hos pasienter som får natriumbikarbonatoppløsning via infusjon. For informasjon om forlikelige oppløsninger, se pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet av ferdig oppløsning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet av den ferdige oppløsningen har blitt vist for 3 timer ved 25 °C og for 12 timer ved 5°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig oppløsning benyttes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold dersom preparatet ikke brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cefuroxim MIP 750 mg leveres i 15 ml fargeløse type I hetteglass av glass med klorobutylgummikork og vippelukk.

Cefuroxim MIP 1,5 g leveres i 50 ml og 100 ml fargeløse type II hetteglass av glass med klorobutylgummikork og vippelukk.

Pakningsstørrelser: Pakninger med 1, 5 eller 10 hetteglass.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tabell 4: Tilsatt volum og oppløsningskonsentrasjoner som kan være nyttige når fraksjonsdoser er påkrevd.

Tilsatt volum og oppløsningskonsentrasjoner som kan være nyttige når fraksjonsdoser er påkrevd			
Hetteglass, størrelse		Vannmengde som skal tilsettes (ml)	Tilnærmet cefuroksim-konsentrasjon (mg/ml)**
750 mg	intramuskulær	3 ml	216
	intravenøs bolus	minst 6 ml	116

	intravenøs infusjon	minst 6 ml	116
1,5 g	intramuskulær	6 ml	216
	intravenøs bolus	minst 15 ml	94
	intravenøs infusjon	15 ml *	94

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

** Det resulterende volumet av oppløsningen med cefuroksim i rekonstitueringsmiddel er høyere på grunn av preparatets forskyvningsfaktor, og resulterer i konsentrasjonene i mg/ml oppført på listen.

Tilberedning av injeksjonsvæske, oppløsning

For å tilberede oppløsningen, skal Cefuroxim MIP 750 mg oppløses i minst 6 ml vann til injeksjonsvæsker eller Cefuroxim MIP 1,5 g oppløses i minst 15 ml vann til injeksjonsvæsker. Den intravenøse injeksjonen skal foretas langsomt i løpet av 3-5 minutter.

Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

For korttidsinfusjon skal Cefuroxim MIP 1,5 g oppløses i 50 ml vann til injeksjonsvæsker, isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) og infunderes i løpet av ca. 20 minutter.

Cefuroxim MIP 1,5 g kan også oppløses i 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) til langsom infusjon i løpet av ca. 60 minutter.

Intramuskulær injeksjon

Tilsett 3 ml vann til injeksjonsvæsker til Cefuroxim MIP 750 mg eller 6 ml vann til injeksjonsvæsker til Cefuroxim MIP 1,5 g.

For å unngå smerter forårsaket av volumet av den injiserte oppløsningen, bør det ikke injiseres mer enn 5 ml på hvert sted.

Forlikelighet med intravenøse væsker

Følgende oppløsningsvæsker egner seg til forberedelse av oppløsningen:

- Vann til injeksjonsvæsker
- Glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %)
- Fysiologisk natriumkloridoppløsning

Den rekonstituerte oppløsningen er gulaktig til brunaktig. Forskjeller i farge og intensitet har ingen innvirkning på sikkerhet og effekt.

Som for alle parenterale legemidler skal den rekonstituerte oppløsningen undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal bare brukes dersom oppløsningen er klar og fri for partikler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tyskland
Tel 0049 (0) 6842 9609 0
Faks 0049 (0) 6842 9609 355

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

750 mg: 11-8440

1,5 g: 11-8441

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.01.2013

Dato for siste fornyelse: 18.12.2017

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2023