

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefuroxim Sandoz 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten
Cefuroxim Sandoz 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten
Cefuroxim Sandoz 1500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Cefuroxim Sandoz 1500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatriumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 12,9 mg natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 750 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatriumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 38,6 mg natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 1500 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatriumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 77,3 mg natriumia.

Yksi infuusiopullo sisältää 1500 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatriumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 77,3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten.

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai kellertävä kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cefuroxim Sandoz on tarkoitettu seuraavassa lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä lähtien) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

- Avohoitokeuhkokuume.
- Kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutit pahenemisvaiheet.
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mm. pyelonefriitti.
- Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot.
- Vatsaontelon sisäiset infektiot (ks. kohta 4.4).
- Infektioiden estohoito gastrointestinaalisen (myös ruokatorveen kohdistuvan), ortopedisen, kardiovaskulaarisen ja gynekologisen kirurgian (myös keisarileikkauksen) yhteydessä.

Infektioiden hoidossa ja ennaltaehkäisyssä kefuroksiimia tulisi antaa yhdessä muiden asianmukaisten bakteerilääkkeiden kanssa, mikäli anaerobisten mikrobien esiintymistodennäköisyys on hyvin suuri.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1. Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset

Käyttöaihe	Annostus
Avohoitokeuhkokuume ja kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutit pahenemisvaiheet	750 mg 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot	
Vatsaontelon sisäiset infektiot	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mm. pyelonefriitti	1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Vaikeat infektiot	750 mg 6 tunnin välein (laskimoon) 1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon)
Infektioiden estohoito gastrointestinaalisen, gynekologisen (myös keisarileikkauksen) ja ortopedisen kirurgian yhteydessä	1,5 g anestesian induktion yhteydessä. Lisäksi voidaan antaa kaksi 750 mg:n annosta (lihakseen) 8 tunnin ja 16 tunnin kuluttua.
Infektioiden estohoito kardiovaskulaarisen ja ruokatorven kirurgian yhteydessä	1,5 g anestesian induktion yhteydessä ja sen jälkeen 750 mg (lihakseen) 8 tunnin välein vielä 24 tunnin ajan.

Taulukko 2. Alle 40 kg painavat lapset

	Yli 3 viikon ikäiset imeväiset ja pikkulapset sekä alle 40 kg painavat lapset	Vastasyntyneet (syntymästä 3 viikon ikään)
Avohoitokeuhkokuume	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) 3 tai 4 annokseen jaettuna; useimpiin infektiioihin riittää annos 60 mg/kg/vrk	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) 2 tai 3 annokseen jaettuna (ks. kohta 5.2)
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mm. pyelonefriitti		
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot		
Vatsaontelon sisäiset infektiot		

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisteitse. Kuten muidenkin tämän tyyppisten antibioottien kohdalla, Cefuroxim Sandoz -annoksen pienentämistä suositellaan hitaamman puhdistuman kompensoimiseksi jos potilaan munuaistoiminta on huomattavasti heikentynyt.

Taulukko 3. Cefuroxim Sandoz -suositusannokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma	T _{1/2} (h)	Annos (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Tavanomaisen annoksen (750 mg – 1,5 g kolmesti vuorokaudessa) pienentäminen ei ole tarpeen.
10–20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg kahdesti vuorokaudessa

< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg kerran vuorokaudessa
Hemodialyysipotilaat	3,75	Jokaisen dialyysikerran jälkeen tulisi antaa 750 mg:n lisäannos laskimoon tai lihakseen. Parenteraalisen käytön lisäksi kefuroksiiminatriumia voi lisätä peritoneaalidialyysineesteeseen (yleensä 250 mg kahteen litraan dialyysineestettä).
Munuaisten vajaatoimintapotilaat, jotka saavat tehohoitoyksikössä jatkuvaa valtimo-laskimo-hemodialyysihoitoa (CAVH) tai hemofiltratiohoitoa (HF) suurella virtausnopeudella	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kahdesti vuorokaudessa; jos potilas saa hemofiltratiohoitoa pienellä virtausnopeudella, noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisteitse. Maksan toimintahäiriöt eivät todennäköisesti vaikuta kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Antotapa

Cefuroxim Sandoz annetaan joko 3–5 minuuttia kestäväenä injektiona suoraan laskimoon, 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona tai injektiona syväälle lihakseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttöön ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiedossa oleva yliherkkyys kefalosporiinantibioteille.

Aiempi vaikea yliherkkyysreaktio (esim. anafylaktinen reaktio) minkä tahansa tyyppisille beetalaktaamiantibioteille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kaikkien beetalaktaamiantibiottien käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia ja joskus jopa kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita. Vaikean yliherkkyysreaktion kehittyessä kefuroksiimihoito on lopetettava välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukaista ensiapua.

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä, onko potilaalla esiintynyt aiemmin vaikeita yliherkkyysreaktioita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai minkä tahansa tyyppisille beetalaktaamiantibioteille. Kefuroksiimin antaminen vaatii varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt aiemmin lievempää yliherkkyyttä muille beetalaktaamiantibioteille.

Voimakkaiden diureettien tai aminoglykosidien samanaikainen käyttö

Kefalosporiinantibiottien käyttäminen suurina annoksina vaatii varovaisuutta, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti voimakkailla diureeteilla (esim. furosemiidi) tai aminoglykosideilla. Näiden lääkeyhdistelmien käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa. Munuaistoimintaa on seurattava, jos potilas on iäkäs tai hänen munuaistoimintansa on jo valmiiksi heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Vastustuskykyisten mikrobien liikakasvu

Kefuroksiimin käyttö voi aiheuttaa Candida-liikakasvua. Pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa myös muiden vastustuskykyisten mikrobien (esim. enterokokit ja Clostridium difficile) liikakasvua, mikä voi puolestaan vaatia hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8).

Bakteerilääkkeiden käyttöön liittyvää pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu kefuroksiimihoidon yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievältä henkeä uhkaavaan. Tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli kefuroksiimin antamisen yhteydessä tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Kefuroksiimihoidon lopettamista ja Clostridium difficile -täsmähoidon aloittamista on harkittava. Suoliston peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Vatsaontelon sisäiset infektiot

Vaikutuskirjonsa vuoksi kefuroksiimi ei sovi gramnegatiivisten ei-fermentoivien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Vaikutukset diagnostisten testien tuloksiin

Kefuroksiimin käyttö voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen Coombsin testissä ja vaikuttaa veren sopivuuskokeen (ristauksen) tuloksiin (ks. kohta 4.8).

Tämä valmiste voi vaikuttaa vähäisessä määrin kuparin pelkistymiseen perustuviin tutkimuksiin (Benedictin ja Fehlingin reagenssit, Clinitest). Se ei todennäköisesti kuitenkaan aiheuta väärää positiivisia tuloksia toisin kuin jotkin muut kefalosporiinit.

Ferrosyaniditestistä voi tulla väärä negatiivinen tulos, joten kefuroksiiminatriumia saavan potilaan veren/plasman glukoosipitoisuuksien määrittämiseen tulisi käyttää glukoosioksidaasi- tai heksokinaasimenetelmää.

Intrakameraalinen käyttö ja silmänsairaudet

Cefuroxim Sandoz ei ole tarkoitettu intrakameraaliseen käyttöön. Vakavia silmään kohdistuvia haittavaikutuksia (sekä yksittäisiä tapauksia, että klustereita) on raportoitu käytettäessä suonensisäiseen/lihaksensisäiseen käyttöön hyväksytystä injektiopullosta otettua kefuroksiiminatriumia myyntiluvasta poikkeavassa käytössä intrakameraalisesti. Näitä haittavaikutuksia olivat makulan turvotus, verkkokalvon turvotus, verkkokalvon irtauma, verkkokalvotoksisuus, näön heikentyminen, näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, sarveiskalvon samentuma ja sarveiskalvon turvotus.

Tärkeää tietoa apuaineista

Cefuroxim Sandoz injektio-/infuusiokuiva-aine sisältää natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Tämä lääkevalmiste sisältää:

Cefuroxim Sandoz 250 mg:

13 mg natriumia per injektiopullo; tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Cefuroxim Sandoz 750 mg:

39 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 1,95 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Cefuroxim Sandoz 1500 mg:

77 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 3,85 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kefuroksiimi eliminoituu glomerulussuodatuksen ja munuaistubulusten kautta. Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa antibiootin poistumista elimistöstä ja suurentaa sen huippupitoisuuksia seerumissa.

Mahdollisesti munuaistoksiset lääkkeet ja loop-diureetit

Suurten kefalosporiiniannosten käyttö vaatii varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti voimakkaita diureetteja (esim. furosemidi) tai mahdollisesti munuaistoksisia valmisteita (esim. aminoglykosidiantibiootit), sillä munuaistoiminnan heikkenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois tällaisten lääkeyhdistelmien kohdalla.

Muut yhteisvaikutukset

Veren/plasman glukoosipitoisuuksien määrittäminen: ks. kohta 4.4.

Suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi suurentaa INR-arvoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Cefuroxim Sandoz -valmistetta saa määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Kefuroksiimin on osoitettu läpäisevän istukan ja siirtyvän terapeuttisina pitoisuuksina lapsiveteen ja istukkavereen äidille lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Imetys

Kefuroksiimi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina. Hoitoannosten ei odoteta aiheuttavan haittavaikutuksia, mutta ripulin ja limakalvojen sieninfektion riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko kefuroksiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kefuroksiiminatriumin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kefuroksiimin vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Tiedossa olevien haittavaikutusten perusteella kefuroksiimi ei kuitenkaan todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat neutropenia, eosinofilia, ohimenevät maksaentsyymiarvojen tai bilirubiiniarvon nousut etenkin potilailla, joilla on ennestään jokin maksasairaus (maksavaurioista ei kuitenkaan ole näyttöä), ja pistoskohdan reaktiot.

Seuraavassa kuvattujen haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ole saatavana ilmaantuvuuksien laskentaan sopivia tietoja.

Kefuroksiiminatriumin käyttöön liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuudet voivat vaihdella myös käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet hyvin yleisistä harvinaisiin määritettiin kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Kaikkien muiden haittavaikutusten esiintymistiheydet (eli haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli < 1/10 000) määritettiin pääasiassa markkinoilletulon jälkeen kertyneiden tietojen perusteella, ja ne kuvastavatkin lähinnä raportoituja eivätkä todellisia yleisyyslukuja.

Kaikenasteiset hoitoon liittyvät haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokan, esiintymistiheyden ja vaikeusasteen mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Candida-liikakasvu, Clostridium difficile -liikakasvu
Veri ja imukudos	neutropenia, eosinofilia, hemoglobiiniarvon lasku	leukopenia, positiivinen tulos Coombsin testissä	trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			lääkekuume, interstitiaalfriitti, anafylaksi, ihovaskuliitti
Ruoansulatuselimistö		ruoansulatuskanavan häiriöt	pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	ohimenevä maksaentsyymiarvojen nousu	ohimenevä bilirubiiniarvon nousu	
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, nokkosihottuma ja kutina	erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen edeema
Munuaiset ja virtsatiet			seerumin kreatiniiniarvon nousu, veren ureatyypin nousu, kreatiniinipuhdistuman pieneneminen (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan reaktiot, mm. kipu ja tromboflebiitti		
<p><i>Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus</i></p> <p>Kefalosporiiniiniryhmän antibiootit jäävät usein punasolujen solukalvolle ja reagoivat lääkkeen vasta-aineiden kanssa, mikä voi aiheuttaa positiivisen tuloksen Coombsin testissä (tämä saattaa häiritä veren sopivuuskoetta) ja hyvin harvoin hemolyyttisen anemian.</p> <p>Ohimenevää seerumin maksaentsyymiarvojen tai bilirubiiniarvon nousua on todettu, mutta nämä vaikutukset ovat yleensä korjaantuvia.</p> <p>Jos lääke annetaan lihakseen, pistoskohdan kipu on todennäköisempää suurilla annoksilla käytettäessä. Hoitoa ei tästä syystä yleensä kuitenkaan tarvitse keskeyttää.</p>			

Pediatriset potilaat

Kefuroksiiminatriumin turvallisuusprofiili on samankaltainen sekä lapsilla että aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa neurologisiin jälkitiloihin, joita voivat olla mm. enkefalopatia, kouristukset ja kooma. Munuaisten vajaatoimintapotilaille voi kehittyä yliannostusoireita, jos annosta ei pienennetä asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kefuroksiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, toisen sukupolven kefalosporiinit,
ATC-koodi: J01DC02

Vaikutusmekanismi

Kefuroksiimi sitoutuu penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP) ja estää bakteerien soluseinämän synteesiä. Tällöin soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesi keskeytyy ja bakteerisolut hajoavat ja kuolevat.

Resistenssimekanismi

Bakteerien kefuroksiimiresistenssi voi kehittyä yhdellä tai useammalla seuraavista mekanismeista:

- beetalaktamaasien (mm. laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL) ja AmpC-entsyymit) aiheuttama hydrolyysi, joka voi indusoida tai stabilisti derepressoitua tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa;
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti kefuroksiimiin;
- ulkokalvon läpäisemättömyys, joka rajoittaa kefuroksiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin gramnegatiivisissa bakteereissa;
- bakteerien ulospumppausmekanismit.

Mikrobit, jotka ovat tulleet resistenteiksi muille injoitaville kefalosporiineille, ovat todennäköisesti resistentejä myös kefuroksiimille. Resistenssimekanismista riippuen mikrobit, jotka ovat tulleet resistenteiksi penisillineille, saattavat olla vähemmän herkkiä tai resistentejä kefuroksiimille.

Kefuroksiiminatriumin herkkyysrajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittämät pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat:

Mikrobi	herkkä ≤ (mg/l)	resistentti > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 82	> 8
<i>Staphylococcus spp.</i>	Huomautus 3	Huomautus 3
<i>Streptococcus</i> (ryhmät A, B, C, G)	Huomautus 4	Huomautus 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (muut)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Lajista riippumattomat herkkyysrajat ¹	≤ 45	> 85

¹ Kefalosporiinien *Enterobacteriaceae*-herkkyysrajat kattavat kaikki kliinisesti merkitykselliset resistenssimekanismit (myös ESBL ja plasmidivälitteinen AmpC). Jotkin beetalaktamaaseja tuottavat kannat ovat herkkiä tai vaihtelevasti herkkiä kolmannen tai neljännen sukupolven

kefalosporiineille näillä raja-arvoilla, ja tällaiset tapaukset tulisi raportoida tavattaessa. Laajakirjoisten beetalaktamaasien läsnäolo tai puuttuminen ei siis itsessään vaikuta herkkyysluokitukseen. Monilla alueilla laajakirjoisten beetalaktamaasien toteaminen ja luonnehdinta on suositeltava tai pakollinen menettely infektioiden torjumiseksi.

² Herkkyysraja koskee vain annostusta $1,5 \text{ g} \times 3$ ja *E. coli*-, *P. mirabilis*- ja *Klebsiella spp.* -lajeja.

³ Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille voidaan päätellä metisilliinierkkyyden perusteella. Tämä ei kuitenkaan koske keftatsidiimiä, kefiksiimiä eikä keftibuteenia, sillä niillä ei ole herkkyysrajoja eikä niitä tulisi käyttää stafylokokki-infektioiden hoitoon.

⁴ Ryhmien A, B, C ja G beetahemolyyttisten streptokokkien herkkyys beetalaktaameille voidaan päätellä penisilliinierkkyyden perusteella.

⁵ Herkkyysrajat koskevat laskimoon annettavaa vuorokausiannosta $750 \text{ mg} \times 3$ ja annosta, joka on suuruudeltaan vähintään $1,5 \text{ g} \times 3$.

Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankinnaisen resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne on tiedossa ja lääkeaineen hyöty on sen perusteella kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Kefuroksiimi tehoaa yleensä seuraaviin mikrobeihin *in vitro*.

Yleisesti herkät lajit
Grampositiiviset aerobit: <i>Staphylococcus aureus</i> (herkkä metisilliinille) § Koagulaasinegatiivinen <i>staphylococcus</i> (herkkä metisilliinille) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans-ryhmä)
Gramnegatiiviset aerobit: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikrobit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
Grampositiiviset aerobit: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramnegatiiviset aerobit: <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 spp.</i> (paitsi <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
Grampositiiviset anaerobit: <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
Gramnegatiiviset anaerobit: <i>Fusobacterium spp.</i>

<i>Bacteroides</i> spp.
Luontaisesti resistentit mikrobit
Grampositiiviset aerobit: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegatiiviset aerobit: <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Grampositiiviset anaerobit: <i>Clostridium difficile</i> Gramnegatiiviset anaerobit: <i>Bacteroides fragilis</i>
Muut: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Kaikki metisilliiniresistentit *S. aureus* –bakteerit ovat resistenttejä kefuroksiimille.

Kefuroksiiminatriumin ja aminoglykosidiantibioottien yhdistelmällä on osoitettu olevan vähintään additiivisia ja toisinaan myös synergistisiä vaikutuksia *in vitro*.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin kefuroksiimia injektiona lihakseen, lääkeaineen keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa olivat 750 mg:n annoksella 27–35 µg/ml ja 1 000 mg:n annoksella 33–40 µg/ml. Huippupitoisuudet saavutettiin 30–60 minuutissa lääkkeenannon jälkeen. Kun kefuroksiimi annettiin laskimoon, seerumin lääkeainepitoisuudet olivat 750 mg:n annoksella noin 50 µg/ml ja 1500 mg:n annoksella noin 100 µg/ml 15 minuuttia lääkkeenannon jälkeen.

AUC- ja C_{max}-arvot nousevat ilmeisesti lineaarisesti annoksen suurentuessa annosalueella 250–1 000 mg, kun lääke annetaan kerta-annoksena lihakseen tai laskimoon. Näyttöä kefuroksiimin kertymisestä seerumiin ei saatu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistuvasti 1500 mg:n suuruisia annoksia laskimoon 8 tunnin välein.

Jakautuminen

Kefuroksiimi sitoutuu proteiineihin 33–50-prosenttisesti käytetystä mittausmenetelmästä riippuen. Keskimääräinen jakautumistilavuus lihaksen- tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 9,3–15,8 l/1,73 m² annosalueella 250–1 000 mg. Yleisten taudinaiheuttajien MIC-arvot ylittävät kefuroksiimipitoisuudet voidaan saavuttaa nielu- ja kitarisoissa, sivuonteloissa, keuhkoputkien limakalvoissa, luustossa, pleuranesteessä, nivelnesteessä, soluvälinteessä, sapessa, ysköksissä ja kammionesteessä. Aivokalvontulehduksessa kefuroksiimi läpäisee veri-aivoesteen.

Biotransformaatio

Kefuroksiimi ei metaboloitu.

Eliminaatio

Kefuroksiimi erittyy glomerulussuodatuksen ja munuaistubulusten kautta. Puoliintumisaika seerumissa lihaksen tai laskimoon annetun injektion jälkeen on noin 70 minuuttia. Kefuroksiimi erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan lähes täysin (85–90-prosenttisesti) 24 tunnin kuluessa lääkkeenannosta. Suurin osa kefuroksiimiannoksesta erittyy ensimmäisten 6 tunnin kuluessa. Annosalueella 250–1 000 mg keskimääräinen munuaispuhdistuma on 114–170 ml/min/1,73 m² lihaksen- tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Kefuroksiimin farmakokinetikassa ei todettu sukupuolesta riippuvia eroja, kun miehille ja naisille annettiin yksi 1 000 mg:n bolusinjektio kefuroksiimia (natriumsuolana) laskimoon.

Iäkkäät potilaat

Lihaksen- tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen kefuroksiimin imeytyminen, jakautuminen ja eliminaatio ovat samankaltaiset iäkkäillä potilailla ja nuoremmilla potilailla, joiden munuaistoiminta on samaa luokkaa. Iäkkäillä potilailla on kuitenkin todennäköisemmin munuaisten toiminnanvajausta, joten kefuroksiimiannos on valittava huolellisesti, ja munuaistoiminnan seuraamisesta voi olla hyötyä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

On osoitettu, että kefuroksiimin puoliintumisaika seerumissa on huomattavasti pidentynyt vastasyntyneillä (sikiöiän mukaan). Vanhemmilla (yli 3 viikon ikäisillä) imeväisillä ja lapsilla kefuroksiimin puoliintumisaika seerumissa on kuitenkin 60–90 minuuttia eli samaa luokkaa kuin aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisteitse. Kuten muidenkin tämän tyyppisten antibioottien kohdalla, kefuroksiimiannosta tulisi pienentää hitaamman puhdistuman kompensoimiseksi jos potilaan munuaistoiminta on merkittävästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) (ks. kohta 4.2). Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi poistavat kefuroksiimia tehokkaasti.

Maksan vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisteitse, joten maksan toimintahäiriöt eivät todennäköisesti vaikuta kefuroksiimin farmakokinetikkaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kefalosporiineilla tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä (%T), jolla vapaa lääkeainepitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (%T > MIC).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, mutta karsinogeenisuudesta ei ole näyttöä.

Monet kefalosporiinit estävät gammaglutamyyli-transpeptidaasin aktiivisuutta rotan virtsassa, mutta kefuroksiimi vähäisemmässä määrin. Tällä voi olla vaikutusta ihmisten kliinisiin laboratoriotutkimuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Cefuroxim Sandoz -valmistetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa aminoglykosidiantibioottien kanssa.

Cefuroxim Sandoz -valmisteen sekoittaminen natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa vaikuttaa merkittävästi liuoksen väriin. Siksi tätä liuosta ei suositella Cefuroxim Sandoz -valmisteen laimentamiseen. Tarvittaessa injektionesteisiin käytettävään veteen liuotettu Cefuroxim Sandoz voidaan antaa samaan infuusioletkuun potilaille, jotka saavat natriumbikarbonaattia infuusiona.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

Käyttövalmis liuos: Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa ja 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa. Valmiste tulee käyttää välittömästi. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttöönvalmistus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoost

250 mg ja 750 mg injektiokuiva-aine liuosta/suspensiota varten:

15 ml kirkas injektiopullo tyyppin III lasia, jossa kumitulppa ja reunasta irti repäistävä korkki.

1500 mg injektiokuiva-aine liuosta varten:

30 ml kirkas injektiopullo tyyppin III lasia, jossa kumitulppa ja reunasta irti repäistävä korkki.

1500 mg infuusiokuiva-aine liuosta varten:

100 ml kirkas infuusiopullo tyyppin II lasia, jossa kumitulppa ja reunasta irti repäistävä korkki.

Pakkauskoost:

1, 5, 10, 25, 50, 100 injektiopulloa/infuusiopulloa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopivuus lasikimoon annettavien liuosten kanssa

Cefuroxim Sandoz säilyy vakaana 2 tuntia huoneenlämmössä ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos se on liuotettu johonkin seuraavista aineista:

- injektionesteisiin käytettävä vesi
- 0,9 % NaCl-liuos
- 5 % glukoosiliuos

Käyttöönvalmistusohjeet

Cefuroxim Sandoz 250 ja 750 mg injektiokuiva-aine liuosta/suspensiota varten, lihakse:

Cefuroxim Sandoz 250 mg injektiokuiva-aineeseen liuosta/suspensiota varten lisätään 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 1,0 % lidokaiiniliuosta. Cefuroxim Sandoz 750 mg injektiokuiva-aineeseen liuosta/suspensiota varten lisätään 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 1,0 % lidokaiiniliuosta. Ravista varovasti, jotta muodostuu homogeeninen suspensio. Cefuroxim Sandoz 1500 mg injektiokuiva-ainetta ei saa antaa lihakse.

Cefuroxim Sandoz 250 mg, 750 mg ja 1500 mg injektiokuiva-aine liuosta/suspensiota varten laskimoinjektiona:

Liuota Cefuroxim Sandoz 250 mg injektiokuiva-aine liuosta/suspensiota varten vähintään 2 ml:aan, Cefuroxim Sandoz 750 mg injektiokuiva-aine liuosta varten vähintään 6 ml:aan ja Cefuroxim Sandoz 1500 mg injektiokuiva-aine liuosta/suspensiota varten 15 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, 0,9 % NaCl-liuosta tai 5 % glukoosiliuosta.

Ravista varovasti, jotta muodostuu kirkas liuos.

Cefuroxim Sandoz 1500 mg infuusiokuiva-aine liuosta varten lyhyenä laskimoinfuusiona: Lyhyttä laskimoinfuusiota varten (enimmillään 30 minuuttia) Cefuroxim Sandoz 1500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten voidaan liuottaa 50 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, 0,9 % NaCl-liuosta tai 5 % glukoosiliuosta. Liuos voidaan antaa joko suoraan laskimoon tai infuusioletkuston kautta.

Ravista varovasti, jotta muodostuu kirkas liuos.

Cefuroxim Sandoz–liuoksen/suspension tilavuus ja pitoisuus on esitetty seuraavassa taulukossa.

Kefuroksiimia/ injektiopullo (mg)	Lisättävä liuotinmäärä (ml)	Liuoksen/s uspension lopullinen tilavuus (ml)	Pitoisuus (mg/ml)
250	2	2,2	114
750	6	6,8	110
1500	15	16,5	91
1500	50	51,5	29

Huom.: Antibiootteja ei pidä lisätä tavalliseen infuusioon. Useimmat infuusionesteet annetaan 6–8 tunnin kuluessa, mikä ei ole tarkoituksenmukaista antibiootihoidossa. Cefuroxim Sandoz tulee antaa lyhyessä ajassa (30 minuuttia).

Kun valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine valmistetaan käyttöön lihakseen tai laskimoon annettavaa injektiota varten, saadaan väritön tai vaaleankeltainen suspensio tai väritön tai ruskeankeltainen liuos.

Kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti käyttövalmiina liuoksena/suspensiona hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen niiden antamista potilaalle. Käyttövalmis liuos on kirkas. Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Cefuroxim Sandoz 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten: 20070
Cefuroxim Sandoz 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten: 20071
Cefuroxim Sandoz 1500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten: 20072
Cefuroxim Sandoz 1500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten: 20073

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.10.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.05.2019