

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefuroxime Orion Pharma 750 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten
Cefuroxime Orion Pharma 1,5 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cefuroxime Orion Pharma 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten:
Yksi injektiopullo sisältää 750 mg kefuroksiimia ja 41 mg natriumia.

Cefuroxime Orion Pharma 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten:
Yksi injektiopullo sisältää 1,5 g kefuroksiimia ja 81 mg natriumia.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten.

Valkoisesta kermanväriseen vivahtava jauhe.

Laimennuksen jälkeen vaaleankeltaisesta ruskeankeltaiseen vivahtava läpinäkymätön suspensio (i.m.-injektiot) tai läpikuultava liuos (i.v.-injektiot/infuusiot).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Cefuroxime Orion Pharma on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

- avohoitokeuhkokuume
- kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet
- komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti
- pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot
- vatsaontelon sisäiset tulehdukset (ks. kohta 4.4)
- infektioiden ehkäisy gastrointestinaalisissa (mukaan lukien ruokatorvileikkaukset), ortopedisissa, kardiovaskulaarisissa ja gynekologisissa leikkauksissa (mukaan lukien keisarileikkaus).

Hyvin todennäköisesti anaerobisten mikrobien aiheuttamien infektioiden hoidossa ja ehkäisyssä kefuroksiimi pitäisi yhdistää muiden sopivien antibioottien kanssa.

Virallinen ohjeistus mikrobilääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1. Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Käyttöaihe	Annostus
Avohoitokeuhkokuume ja kroonisen bronkiitin akuutit	

pahenemisvaiheet	
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot	750 mg 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien 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 ehkäisy gastrointestinaalisissa, gynekologisissa (mukaan lukien keisarileikkaus) ja ortopedisissa leikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä. Tätä voidaan täydentää kahdella 750 mg annoksella (lihakseen), jotka annetaan 8 ja 16 tunnin kuluttua
Infektioiden ehkäisy kardiovaskulaarisissa ja ruokatorvileikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä, minkä jälkeen 750 mg (lihakseen) 8 tunnin välein vielä 24 tunnin ajan.

Taulukko 2. Alle 40 kg painavat lapset.

Käyttöaihe	Yli 3 viikon ikäiset imeväiset ja leikki-ikäiset ja alle 40 kg painavat lapset	Imeväiset (syntymästä 3 viikon ikään saakka)
Avohoitokeuhkokuume		
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kolmeen tai neljään annokseen; useimmissa infektioiden 60 mg/kg/vrk on sopiva annos	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen (ks. kohta 5.2)
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot		
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset		

Munuaisten vajaatoiminta: Kefuroksiimi erittyy munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, kefuroksiimin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Taulukko 3. Suositellut annokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinin puhdistuma	T _{1/2} (h)	Annos ja annosväli
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Suosittelua annosta (750 mg–1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa) ei tarvitse pienentää
10–20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg kerran vuorokaudessa
Hemodialyysipotilaat	3,75	Ylimääräinen 750 mg:n annos annetaan laskimoon tai lihakseen jokaisen dialyysin lopussa. Parenteraalisen käytön lisäksi kefuroksiiminatriumia voidaan sekoittaa peritoneaaldialyysineesteeseen (yleensä 250 mg / 2 litraa dialyysineestettä).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat jatkuvaa arteriovenoosista hemodialyysihoidoa (CAVHD) tai jatkuvaa high-flux-hemofiltratiohoitoa (HF) tehohoitoyksiköissä	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.
--	-----------------------------	--

Maksan vajaatoiminta

Kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Antotapa

Cefuroxime Orion Pharma annetaan suonensisäisenä injektiona 3–5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai tiputuksena tai infuusiona 30–60 minuutin kuluessa tai injektiona syvälle lihakseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys kefuroksiimille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu yliherkkyys kefalosporiinantibioteille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muille beetalaktaamiantibioteille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibiottien käytön yhteydessä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Vaikean yliherkkyysreaktion ilmaantuessa kefuroksiimihoido on keskeytettävä välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimenpiteet aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysreaktioita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibioteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos kefuroksiimia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksi katsottu yliherkkyys muille beetalaktaamiantibioteille.

Voimakkaiden diureettien tai aminoglykosidien samanaikainen käyttö

Kefalosporiinantibiottien suurten annosten käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti voimakkaita diureetteja, kuten furosemidia, tai aminoglykosideja. Näiden yhdistelmähoitojen aikana on todettu munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos potilas on iäkäs tai hänellä on aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Resistenttien mikrobien liikakasvu

Kefuroksiimi voi aiheuttaa hiivasien (*Candida*) liikakasvua. Pitkään jatkuva hoito voi johtaa myös muiden resistenttien mikrobien (esim. enterokokkien ja *Clostridium difficile*) lisääntymiseen, mikä saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8).

Antibiottihoitoon liittyvää pseudomembranoottista koliittia on raportoitu kefuroksiimin käytön yhteydessä. Vakavuudeltaan nämä saattavat vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos kefuroksiimihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Kefuroksiimihoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile*n täsmähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Vatsaontelon sisäiset tulehdukset

Tehokirjonsa vuoksi kefuroksiimi ei sovellu gramnegatiivisten ei-fermentoivien bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon (ks. kohta 5.1).

Intrakameraalinen käyttö ja silmänsairaudet

Cefuroxime Orion Pharma 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.

Vaikutus diagnostisiin testeihin

Coombsin kokeen muuttuminen positiiviseksi kefuroksiimin käytön yhteydessä saattaa vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin (ks. kohta 4.8).

Kuparireagensseja (Benedictin tai Fehlingin reagenssit, Clinitest) käytettäessä saatetaan havaita vähäistä vaikutusta. Tämän ei kuitenkaan pitäisi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin, kuten joidenkin muiden kefalosporiinien yhteydessä.

Ferrisyaniditestit saattaa antaa väärän negatiivisen tuloksen, joten kefuroksiiminatriumia saavien potilaiden veren tai plasman glukoosimäärityksissä tulisi käyttää glukoosioksidaasiin tai glukoosiheksokinaasiin perustuvia menetelmiä.

Tärkeää tietoa apuaineista

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten sisältää natriumia. Tämä on huomioitava potilailla, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kefuroksiimi voi vaikuttaa suoliston mikrobiflooraan, mikä saattaa vähentää estrogeenin takaisinimeytymistä ja heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa antibiootin erittymistä, jolloin huippupitoisuus seerumissa suurenee.

Potentiaalisesti nefrotoksiset lääkkeet ja loop-diureetit

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa voimakkaita diureetteja (kuten furosemidia) tai potentiaalisesti nefrotoksisia valmisteita (kuten aminoglykosidiantibiootteja) käytettäviä potilaita suurilla kefalosporiiniannoksilla, koska tällaisten yhdistelmien munuaistoimintaa heikentävää vaikutusta ei voida sulkea pois.

Muut yhteisvaikutukset

Veren tai plasman glukoosimääritykset: ks. kohta 4.4.

Samanaikainen käyttö oraalistien antikoagulanttien kanssa voi johtaa INR-arvon nousuun (INR = international normalised ratio).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa kefuroksiimin ei ole havaittu vaikuttavan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). Kefuroksiimia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

Kefuroksiimin on osoitettu läpäisevän istukan ja saavuttavan terapeuttisen tason lapsivedessä ja istukkaveressä äidille lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Imetys

Kefuroksiimi erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Hoitoannoksia käytettäessä haittavaikutuksia ei odoteta olevan, vaikka ripulin ja limakalvojen sieni-infektion riskiä ei voida poissulkea. Päätös rintaruokinnan keskeyttämisestä tai kefuroksiimihoidon keskeyttämisestä/aloittamatta jättämisestä on tehtävä huomioiden imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Kefuroksiiminatriumin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kefuroksiimin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin tiedossa olevien haittavaikutusten perusteella on epätodennäköistä, että kefuroksiimilla olisi vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat neutropenia, eosinofilia ja ohimenevä maksaentsyymi- tai bilirubiiniarvojen kohoaminen, erityisesti potilailla, joilla on jokin maksasairaus, mutta viitteitä maksavaurioista ja injektiokohdan reaktioista ei ole havaittu.

Haittavaikutusten yleisyysluokat alla olevassa taulukossa ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ole käytettävissä ilmaantuvuuden laskemiseen soveltuvia tietoja.

Kefuroksiimiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa myös vaihdella käyttöaiheen mukaan. Haittavaikutusten yleisyys, hyvin yleisistä harvinaisiin, määritettiin kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Kaikkien muiden haittavaikutusten (esiintyvyys < 1/1000) yleisyysluvut perustuvat pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen.

Hoitoon liittyneet haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina, luetellaan alla MedDRA-elinjärjestelmän, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot			hiivasienen liikakasvu, <i>Clostridium difficile</i> n liikakasvu
Veri ja imukudos	neutropenia, eosinofilia, hemoglobiini-pitoisuuden pieneneminen	leukopenia, positiivinen Coombsin koe	trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			lääkekuume, interstitiaali-nefriitti, anafylaksia, ihon vaskuliitti
Ruoansulatuselimistö		ruoansulatuselimistön häiriö	pseudomembranoottinen koliitti
Maksa ja sappi	ohimenevä	ohimenevä	

	maksaentsyymi- arvojen kohoaminen	bilirubiiniarvon kohoaminen	
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, nokkosihottuma ja kutina	erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens- Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen edeema
Munuaiset ja virtsatiet			seerumin kreatiniiniarvon ja veren ureatyypin arvon kohoaminen ja kreatiniini-puhdistuman pieneminen (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla kipu ja tromboflebiitti		
<p><i>Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus</i></p> <p>Kefalosporiinien ryhmään kuuluvilla lääkeaineilla on taipumus kiinnittyä punasolujen solukalvon pintaan ja reagoida lääkkeen vasta-aineiden kanssa, mikä saattaa muuttaa Coombsin kokeen positiiviseksi (tämä voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin) ja aiheuttaa hyvin harvoin hemolyyttistä anemiamia.</p> <p>Ohimenevää seerumin maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia.</p> <p>Kipu im-injektiokohdassa on todennäköisempää suuremmilla annoksilla. On kuitenkin epätodennäköistä, että tämä johtaisi hoidon keskeyttämiseen.</p>			

Pediatriset potilaat

Kefuroksiimin turvallisuusprofiili lapsilla on yhteneväinen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Yliannostus voi johtaa neurologisiin jälkitauteihin, kuten enkefalopatiaan, kouristuskohtauksiin ja koomaan. Yliannostuksen oireita voi ilmetä, jos annosta ei pienennetä sopivasti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kefuroksiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Kefuroksiimi estää bakteerisolun seinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP). Soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesin pysähtyminen johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

Resistenssimekanismi

Bakteerien kefuroksiimiresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi; mukaan lukien (mutta ei ainoastaan) laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL) ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa.
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti kefuroksiimiin
- gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän läpäisemättömyys, joka heikentää kefuroksiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Mikrobien, jotka ovat hankkineet resistenssin muille injisoitaville kefalosporiineille, voidaan olettaa olevan resistenttejä kefuroksiimille. Resistenssimekanismista riippuen mikrobit, jotka ovat hankkineet penisilliiniresistenssin, voivat osoittaa vähentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä kefuroksiimille.

Kefuroksiiminatriumin herkkyysrajat

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

Mikrobi	Herkkyysrajat (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8 ²
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Alaviite ³	Alaviite ³
<i>Streptococcus</i> , A, B, C ja G	Alaviite ⁴	Alaviite ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
Streptokokit (muut)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Lajista riippumattomat herkkyysrajat ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Kefalosporiinin herkkyysrajat enterobakteereille osoittavat kaikki kliinisesti merkittävät resistenssimekanismit (mukaan lukien ESBL ja plasmidivälitteinen AmpC). Jotkut beetalaktamaaseja tuottavat kannat ovat herkkiä tai kohtalaisen herkkiä kolmannen tai neljännen sukupolven kefalosporiineille näitä herkkyysrajoja käytettäessä, ja näistä pitäisi löydetäessä raportoida, eli ESBL:n esiintyminen tai esiintymättömyys itsessään ei vaikuta herkkyysluokitukseen. Monilla alueilla ESBL:n havaitseminen ja määrittäminen on suositeltua tai pakollista infektioiden torjumiseksi.

² Herkkyysraja viittaa annostukseen 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa ja ainoastaan *E. coli*, *P. mirabilis* ja *Klebsiella* -lajeihin

³ Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään metisilliiniherkkyyden perusteella, lukuun ottamatta keftatsidiimia, kefiksiimia ja keftibuteenia, joilla ei ole herkkyysrajoja ja joita ei pidä käyttää stafylokokki-infektioiden hoidossa.

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmän beetahemolyttisten streptokokkien herkkyys beetalaktaamiantibioteille päätellään penisilliiniherkkyyden perusteella.

^o Herkkyyksrajat pätevät päivittäisiin laskimonsisäisiin annoksiin 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja korkeaan annokseen vähintään 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa

S = herkkä, R = resistentti.

Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektoita hoidettaessa.

Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Kefuroksiimi tehoaa yleensä seuraaviin mikrobeihin *in vitro*.

Yleisesti herkät lajit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans-ryhmä)
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikrobit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</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> -lajit (muut kuin <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> -lajit <i>Salmonella</i> -lajit
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit <i>Propionibacterium</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Bacteroides</i> -lajit
Luontaisesti resistentit mikrobit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Muut:</u>

<i>Chlamydia</i> -lajit <i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit

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

In vitro kefuroksiiminatriumin ja aminoglykosidiantibioottien yhteisvaikutuksen on osoitettu olevan vähintään additiivinen, ja satunnaisesti on havaittu myös viitteitä synergismistä.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun kefuroksiimia annettiin terveille tutkittaville injektiona lihakseen (i.m.), huippupitoisuus seerumissa (keskiarvo) oli 750 mg annoksen jälkeen 27–35 µg/ml ja 1000 mg annoksen jälkeen 33–40 µg/ml, ja se saavutettiin 30–60 minuutin kuluttua annoksesta. Laskimoon (i.v.) annetun 750 mg annoksen jälkeen pitoisuus seerumissa oli noin 50 µg/ml ja 1500 mg annoksen jälkeen noin 100 µg/ml 15 minuutin kuluttua.

AUC ja C_{max} näyttävät suurenevan lineaarisesti annoksen suurenemisen myötä lihakseen ja laskimoon annettujen 250–1000 mg kerta-annosten jälkeen. Kefuroksiimin kumuloitumista seerumiin ei havaittu, kun terveille tutkittaville annettiin toistuvia 1500 mg annoksia laskimoon 8 tunnin välein.

Jakautuminen

Proteiiniin sitoutumisen on ilmoitettu olevan 33–50 % käytetystä menetelmästä riippuen. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 9,3–15,8 l/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen. Kefuroksiimipitoisuus voi ylittää pienimmän yleisimpien patogeenien kasvua estävän pitoisuuden tonsilla- ja sinuskudoksessa, keuhkoputkien limakalvoissa, luussa, pleuranesteessä, nivel- ja synoviaalinesteessä, interstitiaalinesteessä, sapessa, ysköksessä ja silmän kammionesteessä. Kefuroksiimi läpäisee veri-aivoesteen, kun aivokalvot ovat tulehtuneet.

Biotransformaatio

Kefuroksiimi ei metaboloitu.

Eliminaatio

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Puoliintumisaika seerumissa on noin 70 minuuttia lihakseen tai laskimoon annetun injektion jälkeen. Lähes koko annos (85–90 %) erittyy muuttumattomana kefuroksiiminä virtsaan 24 tunnin kuluessa. Suurin osa kefuroksiimista erittyy 6 ensimmäisen tunnin aikana. Keskimääräinen munuaispuhdistuma on 114–170 ml/min/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Kefuroksiimin farmakokinetikassa ei havaittu eroa miesten ja naisten välillä, kun kefuroksiimia annettiin natriumsuolana yhtenä 1000 mg bolusinjektiona laskimoon.

Iäkkäät potilaat

Lihakseen tai laskimoon annettu kefuroksiimi imeytyy, jakautuu ja erittyy samalla tavoin iäkkäillä kuin nuoremmillakin potilailla, kun munuaisten toiminta on samanlaista. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää, joten kefuroksiimiannosta valittaessa on syytä noudattaa varovaisuutta ja mahdollisesti seurata munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kefuroksiimin puoliintumisajan seerumissa on osoitettu olevan huomattavasti pidentynyt vastasyntyneillä sikiöiän mukaan. Imeväisillä (> 3 viikon ikäisillä) ja vanhemmilla lapsilla puoliintumisaika seerumissa on kuitenkin sama kuin aikuisilla, 60–90 minuuttia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, kefuroksiimin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt ($CrCl < 20$ ml/min) (ks. kohta 4.2). Kefuroksiimi poistuu tehokkaasti hemodialyysissä ja peritoneaalidialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Koska kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

Kefalosporiinien tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä (% T), jonka vapaa kefuroksiimipitoisuus 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 non-kliniiset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Viitteitä karsinogeenisuudesta ei kuitenkaan ole havaittu.

Monet kefalosporiinit inhiboivat gammaglutamyylitranspeptidaasia rotan virtsassa. Kefuroksiimilla inhibitio ei kuitenkaan ole yhtä voimakasta. Tällä saattaa olla merkitystä kliinisten laboratoriokokeiden häiriintymisessä ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Injektio-/infuusiokuiva-aine ei sisällä apuaineita.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Kefuroksiimia ei saa sekoittaa aminoglykosidiantibioottien kanssa. Kefuroksiimin sekoittaminen natriumbikarbonaattia sisältäviin liuoksiin (pH > 7.5) saattaa aiheuttaa huomattavia värin muutoksia, joten tällaisia liuoksia ei suositella kefuroksiimin liuottamiseen eikä laimentamiseen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen valmiin käyttöliuoksen/suspension on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 5 tuntia lämpötilassa 25 °C. Mikrobiologisista syistä käyttöliuos/suspensio tulisi käyttää välittömästi. Jos käyttöliuosta/suspensiota ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2 °C - 8 °C, jollei liuotusta ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektio/infuusiokuiva-ainepullot pahvipakkauksessaan.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Cefuroxime Orion Pharma 750 mg: Tyypin II tai III väritön, kirkas lasipullo, tilavuus 10 ml, joka suljettu harmaalla kumikorkilla ja sinetöity alumiinihatulla, jossa muovinen avausliuska. Pahvinen ulkopakkaus, jossa pakkausseloste.

10 x 750 mg.

Cefuroxime Orion Pharma 1,5 g: Tyypin II väritön, kirkas lasipullo, tilavuus 50 ml, joka suljettu harmaalla kumikorkilla ja sinetöity alumiinihatulla, jossa muovinen avausliuska. Pahvinen ulkopakkaus, jossa pakkausseloste.

10 x 1,5 g

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio/infuusiokuiva-aine on liuotettava ennen käyttöä. Liuottimen määrä riippuu antotavasta.

Laskimonsisäinen injektio:

750 mg: 10 ml:n injektio/infuusiokuiva-ainepulloon lisätään 6 ml injektioihin käytettävää vettä. Kuiva-aineen annetaan liueta ravistellen pulloa huolellisesti kunnes liuos kirkastuu.

1,5 g: 50 ml:n injektio/infuusiokuiva-ainepulloon lisätään 16 ml injektioihin käytettävää vettä. Kuiva-aineen annetaan liueta ravistellen pulloa huolellisesti kunnes liuos kirkastuu.

Laskimonsisäinen infuusio:

750 mg: 10 ml:n injektio/infuusiokuiva-ainepulloon lisätään 6 ml infuusionestettä. Kuiva-aineen annetaan liueta ravistellen pulloa huolellisesti kunnes liuos kirkastuu. 10 ml:n injektio/infuusiokuiva -ainepullon sisältö laimennetaan 50 - 100 ml:n tilavuuteen ennen infuusiota. Sopivia infuusionesteitä ovat natriumkloridia ja glukoosia tai näiden yhdistelmiä sisältävät liuokset sekä Ringerin liuos, Ringer-laktaattiliuos ja Hartmannin liuos.

1,5 g: 50 ml:n injektio/infuusiokuiva-ainepulloon lisätään n. 50 ml infuusionestettä. Kuiva-aineen annetaan liueta ravistellen pulloa huolellisesti kunnes liuos kirkastuu. Sopivia infuusionesteitä ovat natriumkloridia ja glukoosia tai näiden yhdistelmiä sisältävät liuokset sekä Ringerin liuos, Ringer-laktaattiliuos ja Hartmannin liuos.

Kefuroksiimia ei saa sekoittaa natriumbikarbonaattia sisältäviin emäksisiin infuusioliuoksiin eikä mahdollisen yhteensopimattomuuden vuoksi aminoglykosidiantibioottien kanssa (ks. 6.2. Yhteensopimattomuudet).

750 mg kefuroksiimia liuotettuna 6 ml:lla injektioihin käytettävää vettä (tai kaksi tällaista annosta) voidaan lisätä metronidatsoli-infuusioon (500 mg/100 ml) ilman yhteensopivuusongelmia.

1,5 g kefuroksiimia liuotettuna 16 ml:lla injektioihin käytettävää vettä voidaan lisätä metronidatsoli-infuusioon (500 mg/100 ml) ilman yhteensopivuusongelmia.

Lihaksensisäinen injektio:

750 mg: 10 ml:n injektio/infuusiokuiva -ainepulloon lisätään 3 ml injektioihin käytettävää vettä.

Kuiva-aineen annetaan liueta ravistellen pulloa rauhallisesti, jolloin syntyy läpinäkymätön suspensio.

1,5 g: 50 ml:n injektio/infuusiokuiva -ainepulloon lisätään 6 ml injektioihin käytettävää vettä. Kuiva-aineen annetaan liueta ravistellen pulloa rauhallisesti, jolloin syntyy läpinäkymätön suspensio.

Mahdollisuuksien mukaan liuottaminen ja laimentaminen on suoritettava kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut injektio-liuokset/suspensiot ja infuusionesteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen potilaalle antamista hiukkasten varalta. Jos liuoksessa havaitaan hiukkasia, liuos on hävitettävä.

Käyttöliuosta/suspensiota ei ole välttämätöntä suojata valolta. Käyttöliuoksen/suspension väri voi vaihdella vaaleankeltaisesta ruskeankeltaiseen lääkeainepitoisuuden ja säilytysajan mukaan. Tämä ei vaikuta lääkkeen tehoon eikä siedettävyyteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

750 mg: 17383
1,5 g: 17382

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.04.2003 / 19.02.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.3.2018