

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefuroxim Navamedic 250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Cefuroxim Navamedic 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Cefuroxim Navamedic 1500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kefuroksiiminatriumia määrä, joka vastaa 250 mg:aa, 750 mg:aa tai 1500 mg:aa kefuroksiimia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatriumina).

Yksi injektiopullo sisältää 13,8 mg natriumia.

750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 750 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatriumina).

Yksi injektiopullo sisältää 41,4 mg natriumia.

1500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 1500 mg kefuroksiimia (kefuroksiiminatriumina).

Yksi injektiopullo sisältää 80,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

250 mg, 750 mg, 1500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Cefuroxim Navamedic 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.

Antibakteeristen lääkeaineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Taulukko 1. Aikuiset ja  $\geq 40$  kg painavat lapset

Käyttöaihe	Annostus
Avohoitokeuhkokuume ja kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet	750 mg 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot	
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:n 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

	Yli 3 viikon ikäiset vauvat ja leikki-ikäiset ja alle 40 kg painavat lapset	Vauvat (syntymästä 3 viikon ikään saakka)
Avohoitokeuhkokuume	30–10 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kolmeen tai neljään annokseen; useimmissa infektioissa 60 mg/kg/vrk on sopiva annos	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen (ks. kohta 5.2)
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti		
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot		
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset		

### *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.

Taulukko 3. Suositellut Cefuroxim Navamedic -annokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma	$T_{1/2}$ (h)	Annos (mg)
$> 20$ ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup>	1,7–2,6	Tavanomaista annosta (750 mg – 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa) ei tarvitse pienentää.
10–20 ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup>	4,3–6,5	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
$< 10$ ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup>	14,8–22,3	750 mg kerran vuorokaudessa

<b>Kreatiniinipuhdistuma</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>Annos (mg)</b>
Hemodialyysipotilaat	3,75	Ylimääräinen 750 mg:n annos annetaan laskimoon tai lihakseen jokaisen dialyysin lopussa. Parenteraalisen käytön lisäksi kefuroksiiminatriumia voidaan sekoittaa peritoneaalidialyysineesteeseen (yleensä 250 mg / 2 litraa dialyysineestettä).
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat jatkuvaa arteriovenoosista hemodialyysihoitoa (CAVH) 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

Cefuroxim Navamedic annetaan suonensisäisenä injektiona 3–5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai tiputuksena tai infuusiona 30–60 minuutin kuluessa tai injektiona syväälle lihakseen. Lihaksensisäiset injektiot pistetään syväälle suhteellisen suureen lihakseen eikä yli 750 mg:aa tulisi pistää samaan antokohtaan. Yli 1,5 g:n annokset annetaan suonensisäisesti. 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 beetalaktaamiantibioidien käytön yhteydessä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi johtaa sydäninfarktiin, ks. kohta 4.8). Vaikean yliherkkyysreaktion ilmaantuessa kefuroksiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimet 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 vaikeaa lievempi yliherkkyys muille beetalaktaamiantibioteille.

#### Vaikeat ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktiota, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on raportoitu kefuroksiimihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan.

Lääkkeen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä ja potilaita on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, kefuroksiimin käyttö on lopetettava välittömästi ja on harkittava muuta hoitovaihtoehtoa. Jos potilaalle on kehittynyt kefuroksiimin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai DRESS-reaktio, hän ei saa aloittaa kefuroksiimihoitoa uudelleen enää koskaan.

#### Voimakkaiden diureettien tai aminoglykosidien samanaikainen käyttö

Kefalosporiinantibioottien 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).

Antibioottihoitoon 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* täsmähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

#### Intrakameraalinen käyttö ja silmänsairaudet

Cefuroxim Navamedic -valmistetta ei ole tarkoitettu intrakameraaliseen käyttöön. Vakavia haittavaikutuksia silmille on raportoitu yksittäistapauksina ja klustereina, kun ampulleista valmistettua, laskimon- tai lihaksensisäiseen antoon tarkoitettua kefuroksiiminatriumia on annettu myyntiluvasta poiketen intrakameraalisesti. Ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat makulaturvotus, verkkokalvon turvotus, verkkokalvon irtauma, verkkokalvotoksisuus, näön heikkeneminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, näön hämärtyminen, sarveiskalvosamentuma ja sarveiskalvon turvotus.

#### Vatsaontelon sisäiset tulehdukset

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

#### 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.

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

## Tärkeää tietoa natriumista

250 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (13,8 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

750 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 41,4 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa noin 2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

1500 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 80,5 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa noin 4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **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) käyttäviä 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 oraalisten antikoagulanttien kanssa voi johtaa INR-arvon suurenemiseen (INR = international normalised ratio).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### *Raskaus*

Kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (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 ihmisillä äidinmaitoon pieninä määrinä. Terapeuttisilla annoksilla ei odoteta olevan haittavaikutuksia, vaikka ripulin ja limakalvojen sieni-infektion riskiä ei voida poissulkea. Päätös rintaruokinnan keskeyttämisestä tai kefuroksiimihoidon keskeyttämisestä/aloittamatta jättämisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

#### *Hedelmällisyys*

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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. Kefuroksiiminatriumiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa myös vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys, hyvin yleisistä harvinaisiin, määritettiin kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Kaikkien muiden haittavaikutusten (esiintyvyys < 1/10 000) 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 ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<u>Infektiot</u>			hiivasienen liikakasvu, <i>Clostridium difficile</i> n liikakasvu
<u>Veri ja imukudos</u>	neutropenia, eosinofilia, hemoglobiini-pitoisuuden pieneneminen	leukopenia, positiivinen Coombsin koe	trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
<u>Sydän</u>			Kounisin oireyhtymä
<u>Immuunijärjestelmä</u>			lääkekuume, interstitiaalfriitti, anafylaksia, ihon vaskuliitti
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		ruoansulatuselimistön häiriö	pseudomembranoottinen koliitti (katso kohta 4.4.)
<u>Maksa ja sappi</u>	ohimenevä maksaentsyymiarvojen kohoaminen	ohimenevä bilirubiiniarvojen kohoaminen	
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		ihottuma, nokkosihottuma ja kutina	erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen edeema, DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita)

<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>			seerumin kreatiniiniarvon ja veren ureatyypin kohoaminen ja kreatiniinipuhdistuman pieneneminen (ks. kohta 4.4)
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla kipu ja tromboflebiitti		
<p><i>Valikoitujen hättävien vaikutusten 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 anemiaa.</p> <p>Ohimenevää seerumin maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia.</p> <p>Kipu lihakseen pistetyn injektion injektiokohdassa on todennäköisempää suuremmilla annoksilla. On kuitenkin epätodennäköistä, että tämä johtaisi hoidon keskeyttämiseen.</p>			

#### *Pediatriset potilaat*

Kefuroksiiminatriumin turvallisuusprofiili lapsilla on yhteneväinen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

#### Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri  
PL 55  
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 seuraavasta mekanismista:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi mukaan lukien (mutta ei ainoastaan) laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL) ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai stabiilisti derepressoitua tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti kefuroksiimiin
- gramnegatiivisten bakteerien soluseinän läpäisemättömyys, mikä vaikeuttaa 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)	
	Herkkä	Resistenssi
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤8 <sup>2</sup>	> 8
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Alaviite <sup>3</sup>	Alaviite <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> , A, B, C ja G	Alaviite <sup>4</sup>	Alaviite <sup>4</sup>
<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 <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kefalosporiinien herkkyysrajat enterobakteereille osoittavat kaikki kliinisesti merkittävät resistenssimekanismit (mukaan lukien ESBL ja plasmidivälitteinen AmpC). Jotkin 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.

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

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

<sup>4</sup>A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään penisilliiniherkkyyden perusteella.

<sup>5</sup>Herkkyysrajat pätevät päivittäisiin laskimonsisäisiin annoksiin 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja korkeaan annokseen vähintään 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa.

### Mikrobiologinen herkkyys

Hankitun resistenssin prevalenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen bakteerilajien kohdalla, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijoita tulisi konsultoida tarvittaessa, jos paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkineen hyödyllisyys on ainakin joissakin infektiotyypeissä kyseenalainen.



Kefuroksiimi tehoaa yleensä seuraaviin mikrobeihin *in vitro*.

<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Mikrobit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</b>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans-ryhmä)
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter</i> -lajit, poislukien <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> -lajit, poislukien <i>E. aerogenes</i> ja <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> -lajit, poislukien <i>P. penneri</i> och <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
<b>Luontaisesti resistentit mikrobit</b>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Cambylobacter</i> -lajit <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridioides 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:n annoksen jälkeen 27–35 mikrog/ml ja 1000 mg:n annoksen jälkeen 33–40 mikrog/ml, ja se saavutettiin 30–60 minuutin kuluttua antamisesta. Laskimoon (i.v.) annetun 750 mg:n annoksen jälkeen pitoisuus seerumissa oli noin 50 mikrog/ml ja 1500 mg:n annoksen jälkeen noin 100 mikrog/ml 15 minuutin kuluttua.

AUC ja  $C_{max}$  näyttävät suurenevan lineaarisesti annoksen suurenemisen myötä lihakseen ja laskimoon annettujen 250–1000 mg:n kerta-annosten jälkeen. Kefuroksiimin kumuloitumista seerumiin ei havaittu, kun terveille tutkittaville annettiin toistuvia 1500 mg:n 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 m<sup>2</sup> lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg:n annoksen jälkeen. Kefuroksiimipitoisuus voi ylittää pienimmän yleisimpien patogeneien kasvua estävän pitoisuuden tonsilla- ja sinuskudoksessa, keuhkoputkien limakalvoissa, luussa, pleuranesteessä, nivel- ja synoviaalinesteessä, interstitiaalinsteessä, sapessa, ysköksessä ja silmän kammionesteessä. Kefuroksiimi läpäisee veri-aivoesteen, kun aivokalvot ovat tulehtuneet.

### *Biotransformaatio*

Kefuroksiimi ei metaboloidu.

### *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 antamisesta. Suurin osa kefuroksiimista erittyy 6 ensimmäisen tunnin aikana. Keskimääräinen munuaispuhdistuma on 114–170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg:n annoksen jälkeen.

### *Erityisryhmät*

#### Sukupuoli

Kefuroksiimin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa miesten ja naisten välillä, kun kefuroksiimia annettiin natriumsuolana yhtenä 1000 mg:n 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, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Viitteitä karsinogeenisuudesta ei kuitenkaan ole havaittu.

Erityyppiset kefalosporiinit estävät gammaglutamyylitranspeptidaasiaktiivisuutta rotan virtsassa, mutta kefuroksiimin estovaikutus on vähäisempi. Tällä voi olla merkitystä ihmisellä tehtävien kliinisten laboratoriotutkimusten interferenssin kannalta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### Käyttövalmis liuos/suspensio

*Injektio lihakseen ja laskimoon:* kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

*Infuusio laskimoon:* kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä heti. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ja -ajat ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Väritön lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiininen sinetti, jossa on muovinen repäisykansi. Pullot sisältävät 250 mg, 750 mg tai 1500 mg kefuroksiimijauhetta (kefuroksiiminatriumina).

Pakkauskoot:

250 mg: 10 pulloa

750 mg: 10 pulloa

1500 mg: 10 pulloa

## 6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen saattaminen käyttökuntoon

Taulukko 4: Lisättävät liuotinnäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.

<b>Lisättävät liuotinnäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia</b>				
Injektio-pullon koko	Antotapa	Fysikaalinen olomuoto	Lisättävä vesimäärä (ml)	Arvioitu kefuroksiimi-pitoisuus (mg/ml)**
250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten				
250 mg	lihakseen	suspensio	1 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 2 ml	116
	infusiona laskimoon	liuos	vähintään 2 ml	116
750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten				
750 mg	lihakseen	suspensio	3 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 6 ml	116
	infusiona laskimoon	liuos	vähintään 6 ml	116
1500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten				
1500 mg	lihakseen	suspensio	6 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 15 ml	94
	infusiona laskimoon	liuos	15 ml*	94

\*Käyttökuntoon saatettu liuos lisätään 50 tai 100 ml:aan sopivaa infuusionestettä (ks. alla kohta Yhteensopivuus).

\*\*Kefuroksiimiliuoksen lopputilavuus kasvaa käytetyn liuotinn määrän tilavuuteen verrattuna lääkeaineen syrjäyttämästä nestemäärästä johtuen, jolloin saadaan listatut pitoisuudet mg/ml.

Injektio lihakseen: kun kuiva-aineeseen lisätään tietty määrä liuotinta lääkkeen lihakseen antoa varten, saadaan aikaan suspensio.

Yhteensopivuus: Cefuroxim Navamedic on yhteensopiva useimpien infuusionesteiden kanssa. Cefuroxim Navamedic voidaan sekoittaa metronidatsolin, atslosilliinin ja ksylitolin kanssa, ja se on yhteensopiva enintään 1 % lidokaiinihydrokloridia sisältävien vesiliuosten kanssa.

Kefuroksiiminatrium on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos BP

5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos BP

0,18-prosenttinen (1,8 mg/ml) natriumkloridiliuos plus 4-prosenttinen (40 mg/ml) glukoosiliuos BP

5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos ja 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos BP

5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos ja 0,45-prosenttinen (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuos

5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos ja 0,225-prosenttinen (2,25 mg/ml) natriumkloridiliuos

10-prosenttinen (100 mg/ml) glukoosiliuos

Laktaattipitoinen Ringerin liuos

M/6-natriumlaktaattiliuos

Ringerin natriumlaktaattiliuos (Hartmannin liuos)

Ei saa sekoittaa samassa ruiskussa aminoglykosidien kanssa eikä laimentaa injektioihin käytettävän natriumbikarbonaatin kanssa.

Injektiopullot ovat yhteensopivia Mini-bag-pussien transfuusioliittimien kanssa.

Hydrokortisoninatriumfosfaatti ei vaikuta kefuroksiiminatriumin säilyvyyteen 0,9-prosenttisessa natriumkloridi- ja 5-prosenttisessä glukoosiliuoksessa.

Kefuroksiiminatrium on todettu soveltuvan sekoitettavaksi i.v.-infuusioon seuraavien kanssa: hepariini (10 ja 50 yksikköä/ml) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa; kaliumkloridi (10 ja 40 mEq/l) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Navamedic ASA  
Postbox 2044 Vika  
0125 Oslo  
Norja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

250 mg: 42920  
750 mg: 42921  
1500 mg: 42922

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cefuroxim Navamedic 250 mg, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning,  
Cefuroxim Navamedic 750 mg, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning,  
Cefuroxim Navamedic 1500 mg, pulver till injektions- /infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cefuroxinnatrium motsvarande 250 mg, 750 mg respektive 1500 mg cefuroxim.

Hjälpämne med känd effekt:

250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg cefuroxim (som cefuroxinnatrium).

Varje injektionsflaska innehåller 13,8 mg natrium.

750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 750 mg cefuroxim (som cefuroxinnatrium).

Varje injektionsflaska innehåller 41,4 mg natrium.

1500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 1500 mg cefuroxim (som cefuroxinnatrium).

Varje injektionsflaska innehåller 80,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

250 mg, 750 mg, 1500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt eller nästan vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cefuroxim Navamedic är avsett för behandling av nedanstående infektioner hos vuxna och barn, även nyfödda (från födelsen) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Samhällsförvärd pneumoni.
- Akut exacerbation av kronisk bronkit.
- Komlicerade urinvägsinfektioner, även pyelonefrit.
- Mjukdelsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner.
- Intraabdominella infektioner (se avsnitt 4.4).
- Profylax mot infektion inför gastrointestinal (även esofageal), ortopedisk, kardiovaskulär och gynekologisk operation (även kejsarsnitt).

Vid behandling och förebyggande av infektioner då det är mycket troligt att anaeroba organismer påträffas ska cefuroxim administreras tillsammans med ett lämpligt antianaerobt antibiotikum.

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer om korrekt användning av antibakteriella medel.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Tabell 1. Vuxna och barn  $\geq 40$  kg

Indikation	Dosering
Samhällsförvärd pneumoni och akut exacerbation av kronisk bronkit	750 mg var 8:e timme (intravenöst eller intramuskulärt)
Mjukdelsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner.	
Intraabdominella infektioner	
Komplicerade urinvägsinfektioner, även pyelonefrit	1,5 g var 8:e timme (intravenöst eller intramuskulärt)
Allvarliga infektioner	750 mg var 6:e timme (intravenöst) 1,5 g var 8:e timme (intravenöst)
Kirurgisk profylax för gastrointestinal, gynekologisk kirurgi (även kejsarsnitt) och ortopediska operationer	1,5 g tillsammans med induktion av anestesi. Detta kan kompletteras med två doser på 750 mg (intramuskulärt) efter 8 timmar och 16 timmar.
Kirurgisk profylax för kardiovaskulära och esofageala operationer	1,5 g tillsammans med induktion av anestesi följt av 750 mg (intramuskulärt) var 8:e timme i ytterligare 24 timmar.

Tabell 2. Barn < 40 kg

	Spädbarn och småbarn >3 veckor och barn <40 kg	Spädbarn (nyfödda till 3 veckor)
Samhällsförvärd pneumoni	30 till 100 mg/kg/dygn (intravenöst) givet uppdelat på 3 eller 4 doser. En dos på 60 mg/kg/dygn är lämplig för de flesta infektioner	30 till 100 mg/kg/dygn (intravenöst) givet uppdelat på 2 eller 3 doser (se avsnitt 5.2)
Komplicerade urinvägsinfektioner, även pyelonefrit		
Mjukdelsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner		
Intraabdominella infektioner		

### Nedsatt njurfunktion

Cefuroxim utsöndras främst via njurarna. Liksom för all sådan antibiotika rekommenderas därför att dosen med cefuroxim reduceras hos patienter med markant försämrad njurfunktion för att kompensera den långsammare utsöndringen.

Tabell 3. Rekommenderade doser med Cefuroxim Navamedic vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance	T <sub>1/2</sub> (h)	Dos (mg)
> 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7–2,6	Det är inte nödvändigt att minska standarddosen (750 mg till 1,5 g tre gånger dagligen).
10–20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3–6,5	750 mg två gånger dagligen
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,8–22,3	750 mg en gång dagligen

Kreatininclearance	T <sub>1/2</sub> (h)	Dos (mg)
Patienter som behandlas med hemodialys	3,75	En ytterligare dos på 750 mg ska ges intravenöst eller intramuskulärt i slutet av varje dialys. Förutom parenteral användning kan cefuroximnatrium tillsättas i peritonealdialysvätska (vanligtvis 250 mg till varje 2 liter dialysvätska).
Patienter med njursvikt som behandlas med kontinuerlig arteriovenös hemodialys (CAVH) eller high-flux hemofiltration (HF) på intensivvårdsavdelningar	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg två gånger dagligen. För low-flux hemofiltration ska den dosering som rekommenderas under nedsatt njurfunktion följas.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Cefuroxim elimineras främst via njurarna. Hos patienter med leverdysfunktion förväntas detta inte påverka farmakokinetiken hos cefuroxim.

#### Administreringssätt

Cefuroxim Navamedic ska administreras genom intravenös injektion under en tid av 3 till 5 minuter direkt i en ven eller via droppslang eller infusion under 30 till 60 minuter eller genom djup intramuskulär injektion. Intramuskulär injektion ska ges djupt i en jämförelsevis stor muskel och maximalt 750 mg vid ett injektionsställe. Doser större än 1500 mg, ska ges intravenöst. För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering se avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cefuroxim eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med känd överkänslighet mot cefalosporiner.

Allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (penicilliner, monobaktamer och karbapenemer) i anamnesen.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk kranskärlsspasm som kan resultera i hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8). Vid svåra överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med cefuroxim sättas ut omedelbart och adekvata akutåtgärder inledas.

Innan behandling påbörjas bör det fastställas om patienten tidigare haft allvarliga överkänslighetsreaktioner mot cefuroxim, andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotika. Försiktighet ska iakttas om cefuroxim ges till patienter som tidigare drabbats av måttlig-lindrig överkänslighet mot andra betalaktamantibiotika.

#### Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med cefuroximbehandling (se avsnitt 4.8). Vid förskrivningstillfället ska patienterna informeras om tecken och symtom på hudreaktioner samt följas noggrant med avseende på dessa. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner



uppträder ska cefuroxim sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas. Om en patient har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av cefuroxim får behandling med cefuroxim aldrig återupptas hos denna patient.

#### Samtidig behandling med potenta diuretika eller aminoglykosider

Cefalosporinantibiotika i hög dos ska ges med försiktighet till patienter som erhåller samtidig behandling med potenta diuretika som t.ex. furosemid eller vid samtidig behandling med aminoglykosider. Nedsatt njurfunktion har rapporterats vid användning av dessa kombinationer. Njurfunktionen ska övervakas hos äldre och personer med känd befintlig nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Överväxt av icke-känsliga mikroorganismer

Användning av cefuroxim kan resultera i överväxt av *Candida*. Långvarig användning kan även leda till överväxt av andra icke-känsliga mikroorganismer (t.ex. enterokocker och *Clostridioides difficile*), vilket kan kräva att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.8).

Antibiotikaassocierad pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av cefuroxim och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande. Denna diagnos ska övervägas hos patienter med diarré under eller efter administrering av cefuroxim (se avsnitt 4.8). Utsättande av terapi med cefuroxim och administrering av specifik behandling för *Clostridioides difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

#### Intrakameral användning och ögonsjukdomar

Cefuroxim Navamedic är inte avsedd för intrakameral användning. Enskilda rapporter och fallserier rörande allvarliga okulära biverkningar har rapporterats efter ej godkänd intrakameral användning av cefuroximnatrium, taget från injektionsflaskor godkända för intravenös/intramuskulär administrering. Dessa reaktioner omfattade makulärt ödem, retinalt ödem, näthinneavlossning, retinal toxicitet, nedsatt syn, minskad synskärpa, dimsyn, hornhinnegrumling och hornhinneödem.

#### Intraabdominella infektioner

På grund av dess aktivitetsspektrum är cefuroxim inte lämpligt för behandling av infektioner som orsakas av gramnegativa icke-fermenterande bakterier (se avsnitt 5.1).

#### Påverkan på diagnostiska tester

Användning av cefuroxim kan leda till ett positivt Coombs' test vilket kan interferera vid korstestning av blod (se avsnitt 4.8).

Viss påverkan på kopparreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest) kan iaktas. Detta bör dock inte leda till falskt positiva resultat, något som kan förekomma med vissa andra cefalosporiner.

Eftersom ett falskt negativt resultat kan förekomma vid ferricyanidtest, rekommenderas att antingen glukosoxidas- eller hexokinasetoden användas för att fastställa glukosnivåer i blod/plasma hos patienter som erhåller cefuroximnatrium.

#### Viktig information om natrium

250 mg

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (13,8 mg) per flaska d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

750 mg

Detta läkemedel innehåller 41,4 mg natrium per flaska motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

1500 mg

Detta läkemedel innehåller 80,5 mg natrium per flaska motsvarande 4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Cefuroxim kan påverka tarmfloran, vilket leder till lägre återabsorption av östrogen och minskad effekt av kombinerade p-piller.

Cefuroxim utsöndras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Samtidig användning av probenecid rekommenderas ej. Samtidig administrering av probenecid förlänger utsöndringen av cefuroxim och skapar en förhöjd maxkoncentration i serum.

#### **Potentiellt nefrotoxiska läkemedel och loopdiuretika**

Högdosbehandlingar med cefalosporiner ska utföras med försiktighet på patienter som tar kraftigt verkande diuretika (t.ex. furosemid) eller potentiellt nefrotoxiska preparat (t.ex. aminoglykosidantibiotika), eftersom det inte kan uteslutas att njurfunktionen försämras av sådana kombinationer.

#### **Övriga interaktioner**

Bestämning av glukosnivåer i blod/plasma: Se avsnitt 4.4.

Samtidig användning med orala antikoagulantia kan leda till ökat International Normalised Ratio (INR).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### *Graviditet*

Det finns begränsat med uppgifter från användning av cefuroxim hos gravida kvinnor. Studier på djur har inte visat på någon reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Cefuroxim ska förskrivas till gravida kvinnor endast om fördelen uppväger risken.

Cefuroxim har visat sig passera placenta och nå terapeutiska nivåer i amnionvätska och navelsträngsblod efter intramuskulär eller intravenös dos till modern.

##### *Amning*

Cefuroxim utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Biverkningar förväntas inte vid terapeutiska doser, även om en risk för diarré och svampinfektion i slemhinnorna inte kan uteslutas. Beslut om amning ska avbrytas eller om behandlingen med cefuroxim ska avbrytas/avstås måste tas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### *Fertilitet*

Det finns inga uppgifter om effekterna av cefuroximinatrium på fertiliteten hos människor. Reproduktionsstudier på djur har inte visat några effekter på fertiliteten.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Det finns inga studier angående cefuroxims påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Baserat på kända biverkningar, är det emellertid osannolikt att cefuroxim påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är neutropeni, eosinofili, övergående stegring av leverenzymerna eller bilirubin, i synnerhet hos patienter med leversjukdom, men det finns inget tecken på skada på levern eller reaktioner på injektionsstället.

För de flesta biverkningarna saknas tillförlitliga uppgifter för att kunna beräkna incidens och nedanstående frekvenskategorier är därför endast uppskattningar. Dessutom kan incidensen av biverkningar som förknippas med cefuroximnatrium variera beroende på indikation.

Uppgifter från kliniska studier har använts för att fastställa frekvensen för mycket vanliga till sällsynta biverkningar. De frekvenser som tilldelats alla andra biverkningar (dvs. förekomst på < 1/10 000) har huvudsakligen fastställts med hjälp av uppgifter efter marknadsföring och hänförs snarare till en rapporteringsfrekvens än en verklig frekvens.

Behandlingsrelaterade biverkningar, alla grader, redovisas nedan enligt MedDRA organsystemklass, frekvens och svårighetsgrad. Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser: mycket vanliga  $\geq 1/10$ ; vanliga  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , mindre vanliga  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; sällsynta  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$  och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<u>Infektioner och infestationer</u>			Candidaöverväxt, överväxt av <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	neutropeni, eosinofili, sänkt hemoglobinkoncentration	leukopeni, positivt Coombs test	trombocytopeni, hemolytisk anemi
<u>Hjärtat</u>			Kounis syndrom
<u>Immunsystemet</u>			läkemedelsorsakad feber, interstitiell nefrit, anafylaxi, kutan vaskulit
<u>Magtarmkanalen</u>		gastrointestinal störning	pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)
<u>Lever och gallvägar</u>	övergående stegring av leverenzymerna	övergående förhöjning av bilirubin	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		hudutslag, urtikaria och klåda	erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolis och Stevens-Johnsons syndrom, angioneurotiskt ödem, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<u>Njurar och urinvägar</u>			förhöjningar av serumkreatinin, förhöjningar av ureakväve i blodet och sänkt kreatininclearance (se avsnitt 4.4)
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	reaktioner vid injektionsstället, vilka kan ge smärta och tromboflebit		

#### *Beskrivning av några utvalda biverkningar*

Cefalosporiner som klass tenderar att absorberas till de röda blodkropparnas membranyta och där reagera med antikroppar riktade mot läkemedlet så att ett positivt Coombs' test erhålls (vilket kan interferera vid korsning av blod) och i mycket sällsynta fall hemolytisk anemi.

Övergående stegringar av leverenzymerna eller bilirubin i serum har iakttagits, vilka vanligtvis är reversibla.

Smärta vid det intramuskulära injektionsstället är mer troligt vid högre doser. Det är dock osannolikt att det skulle vara en orsak till att avbryta behandlingen.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhetsprofilen för cefuroximnatrium hos barn överensstämmer med profilen hos vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Överdoser kan leda till neurologiska följsymtom, inklusive encefalopati, konvulsioner och koma. Symtom på överdoser kan förekomma om dosen till patienter med nedsatt njurfunktion inte sänks på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Cefuroximmivåerna i serum kan reduceras genom hemodialys eller peritonealdialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

*Farmakoterapeutisk grupp:* Antibakteriellt medel för systemiskt bruk, andra generationens cefalosporiner, ATC-kod: J01DC02

#### Verkningsmekanism

Cefuroxim hämmar bakteriens cellvägssyntes genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta gör att cellväggens (peptidoglykan) biosyntes avbryts, vilket leder till bakteriell cellys och celledöd.

#### Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot cefuroxim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- hydrolys med betalaktamaser; inklusive (men inte begränsat till) betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL) och AmpC-enzymerna som kan induceras eller varaktigt blockeras i vissa aeroba gramnegativa bakteriearter
- reducerad affinitet för penicillinbindande proteiner för cefuroxim
- impermeabilitet hos yttre membran, vilket begränsar cefuroxims åtkomst till penicillinbindande proteiner i gramnegativa bakterier
- bakteriella -effluxpumpar

Organismer som förvärvat resistens mot andra injicerbara cefalosporiner förväntas vara resistent

mot cefuroxim. Beroende på resistensmekanismen kan organismer med förvärvad resistens mot penicilliner uppvisa reducerad känslighet eller resistens mot cefuroxim.

Brytpunkter för cefuroxinnatrium:

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har fastställt nedanstående brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC):

Mikroorganism	Brytpunkter (mg/l)	
	Känslig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Se fotnot <sup>3</sup>	Se fotnot <sup>3</sup>
Streptococcus A, B, C och G	Se fotnot <sup>4</sup>	Se fotnot <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5	> 1
<i>Streptococcus</i> (andra)	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Ej artrelaterade brytpunkter <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Cefalosporinbrytpunkterna för *Enterobacteriaceae* detekterar alla kliniskt viktiga resistensmekanismer (inklusive ESBL och plasmidmedierad AmpC). Vissa stammar som producerar betalaktamaser är känsliga eller intermediärt känsliga för 3:e eller 4:e generationens cefalosporiner med dessa brytpunkter och ska rapporteras när de påträffas, dvs. förekomst eller frånvaro av en ESBL påverkar inte i sig klassificeringen av känslighet. Inom många områden är detektion och karakterisering av ESBL rekommenderat eller obligatoriskt för infektionskontroll.

<sup>2</sup> Brytpunkten hänför till en dosering på 1,5 g × 3 och endast till *E. coli*, *P. mirabilis* och *Klebsiella* spp.

<sup>3</sup> Stafylokockers känslighet för cefalosporiner kommer sig av känsligheten för meticillin med undantag för ceftazidim och cefixim och ceftibuten, vilka inte har brytpunkter och inte bör användas för stafylokockinfektioner.

<sup>4</sup> Streptokockernas (grupperna A, B, C och G) känslighet för cefalosporiner härrör från känsligheten mot bensylpenicillin.

<sup>5</sup> Brytpunkterna gäller daglig intravenös dos på 750 mg × 3 och en högdos på minst 1,5 g × 3.

Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Om nödvändigt bör expertråd eftersökas då den lokala prevalensen för resistens är känd och användbarheten av medlet för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Cefuroxim är vanligtvis verksamt mot följande mikroorganismer *in vitro*.

<b>Vanligtvis känsliga arter</b>
<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känslig) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativa aerobes:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Mikroorganismer för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</b>

<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis (viridiansgruppen)</i>
<u>Gramnegativa aerobes:</u> <i>Citrobacter spp. (andra än C. freundii)</i> <i>Enterobacter spp. (andra än E. aerogenes och E. cloacae)</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (andra än P. penneri och P. vulgaris)</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Grampositiva anaerobes:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gramnegativa anaerobes:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
<b>Mikroorganismer med inneboende resistens:</b>
<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativa aerobes:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Cambylobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositiva anaerobes:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegativa anaerobes:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Övriga:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

§ Samtliga meticillinresistenta *S. aureus* är resistenta mot cefuroxim.

*In vitro* har aktiviteterna hos kombinationen cefuroxinnatrium och aminoglykosidantibiotika visat sig vara åtminstone additiv, ibland med bevis på synergi.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter intramuskulär (IM) injektion av cefuroxim till friska försökspersoner varierade de genomsnittliga maxkoncentrationerna ( $C_{\max}$ ) i serum från 27 till 35  $\mu\text{g/ml}$  efter en dos på 750 mg och från 33 till 40  $\mu\text{g/ml}$  efter en dos på 1 000 mg och uppnåddes inom 30 till 60 minuter efter

administrering. Efter intravenösa (IV) doser på 750 och 1 500 mg var koncentrationerna i serum cirka 50 respektive 100 µg/ml vid 15 minuter.

Efter singeldoser tycktes AUC och  $C_{\max}$  öka linjärt med dos över ett dosområde på 250 till 1 000 mg vid IM- och IV-administrering. Det fanns inga tecken på ackumulering av cefuroxim i serum från friska försökspersoner efter upprepad intravenös administrering av doser på 1 500 mg var 8:e timme.

#### *Distribution*

Proteinbindning anges vara 33 till 50 %, beroende på mätmetod. Den genomsnittliga distributionsvolymen varierar från 9,3 till 15,8 l/1,73 m<sup>2</sup> efter IM- eller IV-administrering över ett doseringsområde på 250 till 1 000 mg. Koncentrationer av cefuroxim som överskrider de minsta hämmande nivåerna för vanliga patogener kan uppnås i tonsillerna, sinusvävnader, bronkialslemhinna, ben, pleuravätska, ledvätska, synovialvätska, interstitiell vätska, galla, sputum och kammarvatten. Cefuroxim passerar blod-hjärnbarriären när meningerna är inflammerade.

#### *Biotransformering*

Cefuroxim metaboliseras inte.

#### *Eliminering*

Cefuroxim utsöndras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Halveringstiden i serum efter såväl intramuskulär som intravenös injektion är cirka 70 minuter. Nästan hela dosen (85-90%) återfinns som oförändrat cefuroxim i urinen inom 24 timmar. Den större delen cefuroxim utsöndras inom de första 6 timmarna. Genomsnittlig njurclearance varierar från 114 till 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> efter IM- eller IV-administrering över ett dosintervall på 250 till 1 000 mg.

#### *Särskilda patientpopulationer*

##### Kön

Inga skillnader iaktogs i farmakokinetiken för cefuroxim mellan män och kvinnor efter en intravenös bolusinjektion på 1 000 mg cefuroxinnatrium.

##### Äldre

Efter intramuskulär eller intravenös administrering är absorption, distribution och utsöndring av cefuroxim hos äldre patienter samma som hos yngre patienter med motsvarande njurfunktion. Eftersom äldre patienter tenderar att ha nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av cefuroximdos och det kan vara bra att övervaka njurfunktionen (se avsnitt 4.2).

##### Barn

Halveringstiden för cefuroxim i serum har visat sig vara väsentligt förlängd hos nyfödda och beror av gestationsålder. Hos äldre spädbarn (> 3 veckor gamla) och hos barn är halveringstiden i serum på 60 till 90 minuter samma som den som iaktas hos vuxna.

##### Nedsatt njurfunktion

Cefuroxim utsöndras främst via njurarna. Liksom för all sådan antibiotika rekommenderas att dosen med cefuroxim reduceras hos patienter med markant försämrad njurfunktion (dvs. CrCl < 20 ml/minut) för att kompensera för dess långsammare utsöndring (se avsnitt 4.2). Cefuroxim avlägsnas effektivt med hemodialys och peritonealdialys.

##### Nedsatt leverfunktion

Eftersom cefuroxim främst elimineras via njurarna, förväntas leverdysfunktion inte ha någon effekt på farmakokinetiken för cefuroxim.

##### PK/PD-samband

För cefalosporiner har den viktigaste farmakokinetisk-farmakodynamiska parametern som främst korrelerar med *in vivo*-effekt visat sig vara hur stor del av doseringsintervallet (%T) som den obundna koncentrationen är högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av cefuroxim för enskilda mikroorganismer (dvs %T>MIC).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts. Det finns dock inte något bevis som tyder på en karcinogen potential.

Aktiviteten av Gamma-glutamyltranspeptidas i urin från råttor hämmas av olika cefalosporiner, hämningsgraden är dock lägre med cefuroxim. Detta kan ha betydelse för påverkan av kliniska laboratorietester från människor.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga hjälpämnen.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

2 år

#### Färdigblandad lösning/suspension

*Intramuskulär och intravenös injektion:* Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för lösningen upp till 8 timmar vid 25 °C och upp till 24 timmar vid 2-8 °C.

*Intravenös infusion:* Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för lösning upp till 12 timmar vid 25 °C och upp till 24 timmar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för lagringstid och förvaringsanvisningar. Normalt bör lagringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C om inte beredningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös glasflaska med bromobutylgummipropp och aluminiumförslutning med ”flip off” lock i plast innehållande 250 mg, 750 mg, 1500 mg cefuroxim (som cefuroximnatrium) pulver. Cefuroxim Navamedic tillhandahålls i följande storlekar:

250 mg:	10 injektionsflaskor
750 mg:	10 injektionsflaskor
1500 mg:	10 injektionsflaskor



## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Beredningsanvisningar

Tabell 4. Tillsatsvolym och koncentrationer, vilket kan vara användbart när fraktionsdoser behövs.

Tillsatsvolym och koncentrationer, vilket kan vara användbart när fraktionsdoser behövs.				
Injektionsflaskans storlek	Administreringsväg	Beredningsform	Mängd vatten som ska tillsättas (ml)	Ungefärlig cefuroximkoncentration (mg/ml)**
250 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning				
250 mg	intramuskulärt	suspension	1 ml	216
	intravenös bolus	lösning	minst 2 ml	116
	intravenös infusion	lösning	minst 2 ml	116
750 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning				
750 mg	intramuskulärt	suspension	3 ml	216
	intravenös bolus	lösning	minst 6 ml	116
	intravenös infusion	lösning	minst 6 ml	116
1500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning				
1500 mg	intramuskulärt	suspension	6 ml	216
	intravenös bolus	lösning	minst 15 ml	94
	intravenös infusion	lösning	15 ml*	94

\* Beredd lösning som ska tillsättas till 50 eller 100 ml kompatibel infusionsvätska (se information om kompatibilitet nedan)

\*\* Den erhållna cefuroximlösningens volym i beredningen ökar på grund av läkemedelssubstansens förskjutningsfaktor och ger angivna koncentrationer i mg/ml.

Intramuskulär injektion: Efter att pulvret tillsatts en specifik mängd lösningsmedel för intramuskulär injektion erhålls en suspension.

**Kompatibilitet:** Cefuroxim Navamedic är kompatibelt med de mest vanliga infusionslösningar. Cefuroxim Navamedic kan blandas med metronidazol, azlocillin och xylitol och är kompatibel med vatteninnehållande lösningar som innehåller upp till 1% lidokainklorid.

Cefuroximnatrium är kompatibelt med följande infusionsvätskor:

natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) BP

glukoslösning 50 mg/ml (5 %) BP

natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) plus glukoslösning 40 mg/ml (4 %) BP

glukoslösning 50 mg/ml (5 %) och natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) BP

glukoslösning 50 mg/ml (5 %) och natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %)

glukoslösning 50 mg/ml (5 %) och natriumkloridlösning 2,25 mg/ml (0,225 %)

glukoslösning 100 mg/ml (10 %)

Ringerlaktatlösning

M/6 natriumlaktatlösning

Natriumlaktatlösning (Hartmanns lösning)

Får inte blandas i samma spruta som amnioglykosider eller spädas med natriumbikarbonat för injektion.

Injektionsflaskorna passar i transfusionsadapter i mini-bags.

Stabiliteten hos cefuroximnatrium i natriumkloridlösning 9 mg/ml och i glukoslösning 50 mg/ml påverkas inte av förekomsten av hydrokortisonnatriumfosfat.  
Cefuroximnatrium har även befunnits kompatibelt när det tillblandats i intravenös infusion med: Heparin (10 och 50 enheter/ml) i natriumkloridlösning 9 mg/ml; kaliumklorid (10 och 40 mEq/l) i natriumkloridlösning 9 mg/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Navamedic ASA  
Postboks 2044 Vika  
0125 Oslo  
Norge

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

250 mg: 42920  
750 mg: 42921  
1500 mg: 42922

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.12.2023