

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefuroxim MIP Pharma 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cefuroxim MIP Pharma 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää kefuroksiiminatriumia vastaten 750 mg kefuroksiimia.
Yksi injektiopullo sisältää 42 mg natriumia.

Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää kefuroksiiminatriumia vastaten 1500 mg kefuroksiimia.
Yksi injektiopullo sisältää 83 mg natriumia.

3. LÄÄKEMUOTO

750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.
1500 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen tai lähes valkoinen hieno jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cefuroxim MIP 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 antibioottien 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	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 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 imeväiset ja leikki-ikäiset ja alle 40 kg painavat lapset	Imeväiset (syntymästä 3 viikon ikään saakka)
Avohoitokeuhkokuume	30–100 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 munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, Cefuroxim MIP Pharma in annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Taulukko 3: Suositellut Cefuroxim MIP Pharma -annokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinin puhdistuma	$T_{1/2}$ (h)	Annos mg
$> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	1,7–2,6	Suosittelua annosta (750 mg–1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa) ei tarvitse pienentää
$10\text{--}20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	4,3–6,5	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
$< 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	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 peritoneaalidialyysineesteeseen (yleensä 250 mg / 2 litraa dialyysineestettä).
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat jatkuvaa arteriovenoosista hemodialyysihoitoa (CAVHD) tai jatkuvaa high-flux-	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten

hemofiltratiohoitoa (HF) tehohoitoyksiköissä		vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.
--	--	--

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Cefuroxim MIP Pharma annetaan suonsisäisenä injektiona 3–5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai tiputuksena tai infuusiona 30–60 minuutin kuluessa tai injektiona syväälle 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 beetalaktaamibakteerilääkkeiden 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 lopetettava välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimenpiteet aloitettava.

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

Vaikeat ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia 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

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 lievistä 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

Cefuroxim MIP 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.

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

Tärkeää tietoa apuaineista

Tässä lääkevalmisteessa 750 mg:n annos sisältää 42 mg natriumia ja 1500 mg:n annos 83 mg natriumia, joka vastaa 2,1 %:a ja 4,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 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). Cefuroxim MIP Pharma ia 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia kefuroksiimin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin tiedossa olevien haittavaikutusten perusteella on epätodennäköistä, että kefuroksiiminatriumilla 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 < 1/1000) yleisyysluvut perustuvat pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapauksen 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 arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<u>Infektiot</u>			hiivasienien 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>Immuunijärjestelmä</u>			lääkekuume, interstitiaali-nefriitti, anafylaksia, ihon vaskuliitti
<u>Sydän</u>			Kounisin oireyhtymä
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		ruoansulatuselimistön häiriö	pseudomembranoottinen koliitti

<u>Maksa ja sappi</u>	ohimenevä maksaentsyymi-arvojen kohoaminen	ohimenevä bilirubiiniarvon kohoaminen	
<u>Iho ja ihonalainen kudus</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 kreatiniini-puhdistuman 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 maksaentsyymi-arvojen 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

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 [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri

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 mekaniemista, 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 vähentyneitä herkkyttä tai resistenssiä kefuroksiimille.

Herkkyysrajat

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

Mikrobi	herkkä	kestävä
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. ja <i>P. mirabilis</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Alaviite ²	Alaviite ²
<i>Streptococcus</i> A,B,C ja G	Alaviite	Alaviite ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Viridans</i> ryhmä <i>streptococci</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
PK/PD (Ei-lajeihin liittyvä) herkkyysrajat	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Herkkyysrajat perustuvat korkean annoksen hoitoon (1.5mg x 3)
- 2 Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään kefoksitiiniherkyydestä lukuun ottamatta kefiksiimiä, keftatsidiinia, keftatsidiimi-avibaktaamia, keftibuteenia, ja keftolotsaani-tatsobaktaamia, joilla ei ole raja-arvoja eikä niitä saa käyttää stafylokokki-infektioissa.
- 3 Streptococcus-ryhmien A, B, C, ja G:n alttius kefalosporiineille päätellään bentsyylipenisilliiniherkyydestä.

Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita 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 Farmakokineetiikka

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 sinus kudoksessa, keuhkoputkien limakalvoissa, luussa, pleuranesteessä, nivel- ja synoviaalinesteessä, interstitiaalinsteessä, 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 sikiöään 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

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Kefuroksiimia ei pidä sekoittaa aminoglykosidiantibioottien kanssa.

Kefuroksiimin sekoittaminen natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa vaikuttaa merkittävästi liuoksen väriin. Siksi tätä liuosta ei suositella kefuroksiimin liuottamiseen. Tarvittaessa injektioneiteisiin käytettävään veteen liuotettu kefuroksiimi voidaan antaa infuusiolaitteiston letkuston kautta potilaille, jotka saavat natriumbikarbonaattia.

Tietoa yhteensopivista nesteistä on kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Käyttövalmiin liuoksen kesto aika

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu kolme tuntia 25 °C:ssa ja 12 tuntia 5 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos on käytettävä välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Cefuroxim MIP Pharma 750 mg toimitetaan 15 ml:n värittömissä tyyppin I lasipulloissa, jotka on suljettu klorobutyylimuovipallilla ja repäistävällä suojuksella.
Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg toimitetaan 50 ml:n ja 100 ml:n värittömissä tyyppin II lasipulloissa, jotka on suljettu klorobutyylimuovipallilla ja repäistävällä suojuksella.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektiopulloa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

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

Lisättävät liuotinnmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.			
Injektiopullon koko		Lisättävä vesimäärä (ml)	Arvioitu kefuroksiimipitoisuus (mg/ml)**
750 mg	lihakseen	3 ml	216
	boluksena laskimoon	vähintään 6 ml	116
	infuusiona laskimoon	vähintään 6 ml	116
1500 mg	lihakseen	6 ml	216
	boluksena laskimoon	vähintään 15 ml	94
	infuusiona laskimoon	15 ml*	94

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

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

Liuoksen valmistus injektiota varten

Cefuroxim MIP Pharma 750 mg liuotetaan vähintään 6 ml:aan ja Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg vähintään 15 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Injektio annetaan laskimoon hitaasti 3–5 minuutin kuluessa.

Liuoksen valmistus infuusiota varten

Lyhyttä infuusiota (noin 20 minuuttia) varten Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg liuotetaan 50 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, isotonista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Hidasta infuusiota (noin 60 minuuttia) varten Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg voidaan myös liuottaa 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Lihaksensisäinen injektio

Lisää Cefuroxim MIP Pharma 750 mg -valmisteeseen 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg -valmisteeseen 6 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Injektionesteen määrästä aiheutuvan kivun välttämiseksi yhteen kohtaan tulee antaa enintään 5 ml:n injektio.

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat liuottimet soveltuvat liuoksen valmistamiseen:

- injektionesteisiin käytettävä vesi
- 5-prosenttinen glukoosiliuos
- fysiologinen natriumkloridiliuos.

Käyttövalmis liuos on kellertävä tai ruskehtava. Värillä tai sen voimakkuudella ei ole vaikutusta valmisteen turvallisuuteen tai tehoon.

Kuten kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet, käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasmuodostuksen ja värimuutosten varalta ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä käytännössä ole hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Saksa
Puhelin 0049 (0) 6842 9609 0
Faksi 0049 (0) 6842 9609 355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

750 mg: Myyntiluvan numero 29919
1500 mg: Myyntiluvan numero 29920

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.02.2013/18.12.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cefuroxim MIP Pharma 750 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg pulver till injektions- eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cefuroxim MIP Pharma 750 mg pulver till injektionsvätska, lösning:

Varje injektionsflaska innehåller cefuroximmatrium motsvarande 750 mg cefuroxim.

Varje injektionsflaska innehåller 42 mg natrium.

Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg pulver till injektions- eller infusionsvätska, lösning:

Varje injektionsflaska innehåller cefuroximmatrium motsvarande 1500 mg cefuroxim.

Varje injektionsflaska innehåller 83 mg natrium.

3. LÄKEMEDELSFORM

750 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

1500 mg pulver till injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt finfördelat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cefuroxim MIP Pharma 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.
- Komplicerade 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 ska tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabell 1. Vuxna och barn ≥ 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	

Indikation	Dosering
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 MIP Pharma vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance	T _{1/2} (h)	Dos mg
>20 ml/min/1,73 m ²	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 ²	4,3–6,5	750 mg två gånger dagligen
<10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg en gång dagligen
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 MIP Pharma 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. 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 dödliga 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 *Clostridium 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 *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

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).

Intrakameral användning och ögonsjukdomar

Cefuroxim MIP Pharma 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.

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 iakttas. 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 hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 42 mg natrium per dos om 750 mg och 83 mg natrium per dos om 1500 mg, motsvarande 2,1% och 4,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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 MIP Pharma 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 cefuroxinnatrium 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 cefuroxinnatrium 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 <1/1000) 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>Clostridium difficile</i>
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	neutropeni, eosinofili, sänkt hemoglobinkoncentration	leukopeni, positivt Coombs 'test	trombocytopeni, hemolytisk anemi
<u>Immunsystemet</u>			läkemedelsorsakad feber, interstitiell nefrit, anafylaxi, kutan vaskulit
<u>Hjärtsjukdomar</u>			Kounis syndrom
<u>Magtarmkanalen</u>		gastrointestinal störning	pseudomembranös kolit
<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 nekrolys 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		
<u>Beskrivning av några utvalda biverkningar</u>			
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, 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 överdosering kan förekomma om dosen till patienter med nedsatt njurfunktion inte sänks på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Brytpunkter

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

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹ <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. och <i>P. mirabilis</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Se fotnot ²	Se fotnot ²
<i>Streptococcus</i> A,B,C och G	Se fotnot ³	Se fotnot ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
Viridansgruppen av <i>Streptococcus</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
PK/PD-brytpunkter (ej artrelaterade)	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Brytpunkten hänför till en dosering på 1,5 g × 3.
- 2 Stafylokockers känslighet för cefalosporiner kommer sig av känsligheten för cefoxitin med undantag för cefixim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten och ceftolozane-tazobaktam, vilka inte har brytpunkter och inte bör användas för stafylokockinfektioner.
- 3 Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G kommer sig av känsligheten mot bensylpenicillin.

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*.

Vanligtvis känsliga arter
<u>Grampositiva aerober:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känslig) ^s <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridansgruppen)
<u>Gramnegativa aerober:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismer för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Grampositiva aerober:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegativa aerober:</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> spp. (andra än <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositiva anaerober:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerober:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Mikroorganismer med inneboende resistens
<u>Grampositiva aerober:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativa aerober:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositiva anaerober:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegativa anaerober:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Övriga:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ 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 µg/ml efter en dos på 750 mg och från 33 till 40 µg/ml efter en dos på 1000 mg och uppnåddes inom 30 till 60 minuter efter administrering. Efter intravenösa (IV) doser på 750 och 1500 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 1000 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 1500 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 m² efter IM- eller IV-administrering över ett doseringsområde på 250 till 1000 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.

Metabolism

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 m² efter IM- eller IV-administrering över ett dosintervall på 250 till 1000 mg.

Särskilda patientpopulationer

Kön

Inga skillnader iaktogs i farmakokinetiken för cefuroxim mellan män och kvinnor efter en intravenös bolusinjektion på 1000 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. $Cl_{cr} < 20$ 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

Gängse 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 laborietester från människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller lösningar för injektion eller infusion, med undantag för de som nämns under avsnitt 6.6. Cefuroxim ska inte blandas med aminoglykosidantibiotika.

Om cefuroxim blandas med natriumbikarbonatlösningar påverkas lösningens färg tydligt. Därför rekommenderas inte dessa lösningar för spädning av cefuroxim. Om det behövs kan dock beredd cefuroximplösning i vatten för injektioner tillföras via kanylen till en patient som får natriumbikarbonatlösning genom infusion.

För mer information om kompatibla lösningar, se avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter blandning

För den färdigblandade lösningen har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats upp till 3 timmar vid 25 °C och upp till 12 timmar vid 5 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdigblandade lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
För förvaringsvillkor efter rekonstitution, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cefuroxim MIP Pharma 750 mg är förpackad i 15 ml färglösa injektionsflaskor (typ I-glas) med propp av klorbutylgummi och snäpplock.

Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg är förpackad i 50 ml och 100 ml färglösa injektionsflaskor (typ II-glas) med propp av klorbutylgummi och snäpplock.

Förpackningsstorlekar: Förpackningar med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Tillsatsvolym och lösningskoncentrationer, vilket kan vara användbart när fraktionsdoser behövs.			
Injektionsflaskans storlek		Mängd vatten som ska tillsättas (ml)	Ungefärlig cefuroximkoncentration (mg/ml)**
750 mg	intramuskulärt	3 ml	216
	intravenös bolus	minst 6 ml	116
	intravenös infusion	minst 6 ml	116
1500 mg	intramuskulärt	6 ml	216
	intravenös bolus	minst 15 ml	94
	intravenös infusion	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.

Beredning av injektionslösning

Vid beredning av lösningen lös Cefuroxim MIP Pharma 750 mg i minst 6 ml vatten för injektionsvätskor och Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg i minst 15 ml vatten för injektioner. Intravenös injektion bör administreras långsamt under 3–5 minuter.

Beredning av infusionslösning

Vid kortvarig infusion lös Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg i 50 ml vatten för injektionsvätskor, isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning och administrera under cirka 20 minuter. Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg kan även lösas i 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning för långsam infusion under cirka 60 minuter.

Intramuskulär injektion

Tillsätt 3 ml vatten för injektionsvätskor till Cefuroxim MIP Pharma 750 mg eller 6 ml vatten för injektionsvätskor till Cefuroxim MIP Pharma 1500 mg. För att undvika att smärta orsakas av den injicerade lösningen ska högst 5 ml injiceras vid injektionsstället.

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Vid beredning av lösningen kan följande lösningsmedel användas:

- vatten för injektionsvätskor
- 5% glukoslösning
- fysiologisk natriumkloridlösning.

Den rekonstituerade lösningen är gul till brunaktig i färgen. Variationer i färg och intensitet påverkar inte säkerheten och effektiviteten.

Som för alla parenterala läkemedel kontrollera visuellt om den rekonstituerade lösningen innehåller några partiklar eller om den är missfärgad före administrering. Lösningen ska endast användas om den är klar och praktiskt taget fri från partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29919 (750 mg)
29920 (1500 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-02-08/2017-12-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-25