

10. oktober 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Cefuroxim "B. Braun", pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

28683

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cefuroxim "B. Braun"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

750 mg

En to-kammerpose indeholder cefuroximmatrium svarende til 750 mg cefuroxim. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 15 mg/ml cefuroxim.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Cefuroxim "B. Braun" 750 mg indeholder 2,0 g glucose pr. dosis. Dette bør tages i betragtning hos patienter med diabetes mellitus.

1,5 g

En to-kammerpose indeholder cefuroximmatrium svarende til 1,5 g cefuroxim. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 30 mg/ml cefuroxim

Den totale mængde natrium pr. to-kammerpose er:

Cefuroxim "B. Braun" styrke	Natriummængde pr. to-kammerpose
750 mg	39 mg
1,5 g	78 mg

Alle hjælpestoffer er anført i pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

Inden rekonstitution indeholder to-kammerposen et hvidt til næsten hvidt pulver og en klar og farveløs opløsning.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs, isoosmotisk og har en pH på 5,5-8,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cefuroxim "B. Braun" er indiceret til behandling af nedenstående infektioner hos voksne og børn, herunder nyfødte (fra fødslen) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pneumoni erhvervet uden for sygehus.

- Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis.
- Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis.
- Bløddelsinfektioner: cellulit, erysipelas og sårinfektioner.
- Intraabdominale infektioner (se pkt. 4.4).
- Profylakse mod infektioner i forbindelse med gastrointestinal (herunder øsofageal), ortopædisk, kardiovaskulær og gynækologisk kirurgi (herunder kejsersnit).

Ved behandling og forebyggelse af infektioner, hvor der er stor sandsynlighed for anaerobe mikroorganismer, bør cefuroxim administreres i kombination med andre relevante antibiotika.

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Tabel 1: Voksne og børn ≥ 40 kg

Indikation	Dosering
Pneumoni erhvervet uden for sygehus og akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis	750 mg hver 8. time.
Bløddelsinfektioner: cellulit, erysipelas og sårinfektioner	
Intraabdominale infektioner	
Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis	1,5 g hver 8. time
Alvorlige infektioner	750 mg hver 6. time 1,5 g hver 8. time
Profylakse i forbindelse med gastrointestinal og gynækologisk kirurgi (herunder kejsersnit) samt ortopædkirurgi	1,5 g ved anæstesi-induktion. Kan suppleres med 2 doser på 750 mg efter henholdsvis 8 timer og 16 timer
Profylakse i forbindelse med kardiovaskulære og øsofageale operationer	1,5 g ved anæstesi-induktion efterfulgt af 750 mg. hver 8. time i yderligere 24 timer

Tabel 2: Børn < 40 kg

	Spædbørn og småbørn > 3 uger og børn < 40 kg	Spædbørn (fra fødsel til 3 uger)
Pneumoni erhvervet uden for sygehus	30-100 mg/kg/døgn i.v. fordelt på 3 eller 4 doser. En dosis på 60 mg/kg/døgn er passende for de fleste infektioner	30-100 mg/kg/døgn i.v. fordelt på 2 eller 3 doser (se pkt. 5.2)
Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis		
Bløddelsinfektioner: Cellulit, erysipelas og sårinfektioner		
Intraabdominale infektioner		

Nedsat nyrefunktion

Cefuroxim udskilles primært via nyrerne. Som for alle sådanne antibiotika anbefales det derfor at reducere doseringen af Cefuroxim "B. Braun" hos patienter med markant nedsat nyrefunktion for at kompensere for den langsommere udskillelse.

Tabel 3: Anbefalede doser af Cefuroxim "B. Braun" ved nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance	T_{1/2} (timer)	Dosis i mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Det er ikke nødvendigt at reducere standarddosis (750 mg-1,5 g 3 gange daglig).
10–20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg 2 gange daglig
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg en gang daglig
Patienter i hæmodialyse	3,75	En yderligere dosis på 750 mg skal gives i slutningen af hver dialyse; derudover kan cefuroximnatrium tilsættes peritonealdialysevæsken (sædvanligvis 250 mg for hver 2 liter dialysevæske).
Patienter med nyresvigt i kontinuerlig arterio-venøs hæmodialyse (CAVH) eller high-flux-hæmofiltration (HF) på intensivafdelinger	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 gange daglig; ved low-flux hæmofiltration skal den anbefalede dosering ved nedsat nyrefunktion følges.

Nedsat leverfunktion

Cefuroxim udskilles primært via nyrerne. Nedsat leverfunktion forventes ikke at påvirke cefuroxims farmakokinetik.

Administration

Cefuroxim "B. Braun" må kun administreres ved intravenøs infusion, over 30-60 minutter.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for cefuroxim eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med verificeret overfølsomhed over for cefalosporiner.

Anamnese med alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion) over for alle andre beta-laktamantibiotika (penicilliner, monobaktamer og carbapenemer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Som med alle andre beta-laktamantibiotika er der observeret alvorlige og i nogle tilfælde letale overfølsomhedsreaktioner. Der har været indberetninger om overfølsomhedsreaktioner, som udviklede sig til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriespasme, der kan føre til myokardieinfarkt, se pkt. 4.8). I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal behandling med cefuroxim straks afbrydes og passende procedurer påbegyndes.

Før initiering af behandling skal det klarlægges, om patienten har svære/alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for cefuroxim, andre cefalosporiner eller over for andre typer af beta-laktamer i anamnesen. Der skal udvises forsigtighed, hvis cefuroxim administreres til patienter med ikke alvorlig overfølsomhed over for andre beta-laktamer i anamnesen.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS)

Alvorlige kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet indberettet i forbindelse med cefuroximbehandling (se pkt. 4.8).

På ordinationstidspunktet skal patienterne informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal cefuroxim straks seponeres og en alternativ behandling overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS ved brug af cefuroxim, må behandling med cefuroxim ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Samtidig behandling med potente diuretika eller aminoglykosider

Høje doser af cefalosporiner skal gives med forsigtighed til patienter i samtidig behandling med potente diuretika (som f.eks. furosemid) eller aminoglykosider.

Nyrefunktionsnedsættelse er rapporteret ved anvendelse af disse kombinationer.

Nyrefunktionen skal monitoreres hos ældre og hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer

Anvendelse af cefuroxim kan resultere i overvækst af *Candida*. Langvarig anvendelse kan desuden resultere i overvækst af andre ikke-følsomme mikroorganismer (f.eks. enterokokker og *Clostridium difficile*), som kan nødvendiggøre afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.8).

Antibiotika-associeret og pseudomembranøs colitis, som i sværhedsgrad kan spænde fra let til livstruende, er blevet rapporteret ved anvendelse af næsten alle antibiotika, inklusive

cefuroxim. Denne diagnose skal tages i betragtning hos patienter, der får diarré under eller efter administration af cefuroxim (se pkt. 4.8). Seponering af cefuroximbehandling og administration af specifik behandling mod *Clostridium difficile* skal overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, bør ikke administreres.

Intraabdominale infektioner

På grund af cefuroxims bakterielle spektrum og aktivitet er det ikke egnet til behandling af infektioner forårsaget af gramnegative, ikke-fermenterende bakterier (se pkt. 5.1).

Interferens med diagnostiske analyser

Udvikling af positiv Coombs' test i forbindelse med anvendelse af cefuroxim kan interferere med blodtypematching (se pkt. 4.8).

Der kan forekomme en let påvirkning af kobberreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest). Dette medfører dog normalt ikke falsk positive resultater, som det kan ses ved andre cefalosporiner.

Da der kan forekomme falsk negative resultater for ferricyanid test, anbefales det at anvende enten glucoseoxidase metoder eller hexokinase metoder til bestemmelse af blod/plasma-glucose hos patienter, der får cefuroximnatrium.

Vigtig information om hjælpestoffer

- Cefuroxim "B. Braun" 750 mg indeholder 39 mg *natrium* og 2,0 g *glucose* pr. dosis. Mængden af natrium pr. dosis svarer til 2,0 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen. Dette bør tages i betragtning hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt eller patienter med diabetes mellitus.
- Cefuroxim "B. Braun" 1,5 g indeholder 78 mg *natrium* pr. dosis, svarende til 3,9 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen. Dette bør tages i betragtning hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cefuroxim påvirker tarmfloraen, hvilket kan medføre lavere reabsorption af østrogen og nedsat effekt af orale kontrceptiva (kombinationspræparater).

Cefuroxim udskilles ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Samtidig administration af probenecid frarådes. Samtidig administration af probenecid forlænger udskillelsen af antibiotika og medfører et øget maksimalt serumniveau.

Potentielle nefrotoksiske lægemidler og loop-diuretika

Behandling med høje doser af cefalosporiner skal foretages med forsigtighed hos patienter, som får potente diuretika (såsom furosemid) eller potentielt nefrotoksiske præparater (såsom aminoglykosider), idet det ikke kan udelukkes, at sådanne kombinationer kan forårsage nyrefunktionsnedsættelse.

Andre interaktioner

Bestemmelse af blod/plasma-glucoseniveauer: Se pkt. 4.4.

Samtidig anvendelse af orale antikoagulantia kan medføre forhøjet International Normalised Ratio (INR).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ingen data om cefuroximnatriums påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist påvirkning af fertilitet.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cefuroxim til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Cefuroxim "B. Braun" må kun ordineres til gravide kvinder, hvis fordelene opvejer risici.

Efter intravenøs eller intramuskulær dosis til moderen er cefuroxim vist at krydse placenta og nå terapeutiske koncentrationer i fostervand og navlestrengsblod.

Amning

Cefuroxim udskilles i human mælk i små mængder. Der forventes ikke bivirkninger ved terapeutiske doser, men risiko for diarré og svampeinfektion i slimhinder kan ikke udelukkes. Ved beslutning om hvorvidt amningen skal afbrydes, eller om behandling med cefuroxim skal seponeres/undlades, skal fordelene ved amning for barnet samt fordelene ved behandling for kvinden tages i betragtning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af cefuroxims virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de kendte bivirkninger er det usandsynligt, at cefuroxim påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger er neutropeni, eosinofili, forbigående stigning i leverenzymmer eller bilirubin, særligt hos patienter med eksisterende leversygdom, men uden påvisning af leverskader.

Hyppigheder anført nedenfor er estimeret, idet de tilgængelige data for de fleste reaktioner ikke er tilstrækkelige til at kunne beregne hyppigheden. Hyppigheden for bivirkninger tilknyttet cefuroximnatrium kan ydermere variere afhængigt af indikationen.

Data fra kliniske studier blev anvendt til at fastlægge hyppigheden af meget almindelige til sjældne bivirkninger. Hyppigheder fastsat for alle andre bivirkninger (dvs. bivirkninger observeret hos $< 1/1.000$), er overvejende fastlagt ved anvendelse af data efter markedsføring og refererer til en indberetningshyppighed snarere end til en reel hyppighed.

Alle grader af behandlingsrelaterede bivirkninger er listet nedenfor i henhold til MedDRA-konventionens systemorganklasse, hyppighed og alvorlighedsgrad. Der er benyttet følgende konvention til klassificering af hyppigheden: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			overvækst af <i>Candida</i> , overvækst af <i>Clostridium difficile</i>
Blod og lymfesystem	neutropeni, eosinofili, nedsat hæmoglobin-koncentration	leukopeni, positiv Coombs' test	trombocytopeni, hæmolytisk anæmi
Hjerte			Kounis syndrom
Immunsystemet			<i>Drug fever</i> , interstitiel nefritis, anafylaksi, kutan vaskulitis
Mave-tarm-kanalen		gastrointestinale gener	pseudomembranøs colitis
Lever og galdeveje	forbigående stigning i leverenzymmer	forbigående stigning i bilirubin	
Hud og subkutane væv		udslæt, urticaria og pruritus	erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom, angioødem Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Nyrer og urinveje			stigning i serumkreatinin, stigning i urinstof-nitrogen i blodet og nedsat kreatinin-clearance (se pkt. 4.4)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	reaktioner ved injektionsstedet, som kan inkludere smerte og tromboflebitis		
<p><i>Beskrivelse af udvalgte bivirkninger</i></p> <p>Cefalosporiner som klasse har tendens til at blive adsorberet til overfladen af røde blodcellemembraner og reagere med antistoffer rettet mod lægemidlet og derved udvikle en positiv Coombs' test (hvilket kan interferere med blodtype-matching) og meget sjældent hæmolytisk anæmi.</p> <p>Forbigående stigning i leverenzymmer eller bilirubin er observeret. Dette er normalt reversibelt. Smerte ved administrationsstedet er hyppigere ved høje doser. Det er dog ikke sandsynligt, at dette skulle være grund til seponering af behandling.</p>			

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for cefuroximnatrium hos børn stemmer overens med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre neurologiske sequelae, herunder encefalopati, kramper og koma. Der kan forekomme symptomer på overdosering, hvis dosis ikke justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Serumcefuroxim kan reduceres ved hæmodialyse og peritonealdialyse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, 2. generations cephalosporiner, ATC-kode: J01DC02.

Virkningsmekanisme

Cefuroxim hæmmer syntesen af bakteriecellevæggen efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP'er). Dette blokerer biosyntesen af cellevæggen (peptidoglykan), hvilket fører til bakteriolyse og celledød.

Resistensmekanisme

Bakteriel resistens over for cefuroxim kan skyldes en eller flere af følgende mekanismer:

- hydrolyse ved hjælp af beta-laktamaser. Cefuroxim kan hydrolyseres i udstrakt grad af ESBL'er (*extended spectrum* beta-laktamaser) og AmpC-enzymet, der kan induceres eller undergå stabil udvikling i visse aerobe gramnegative bakteriearter
- nedsat affinitet af penicillinbindende proteiner for cefuroxim
- impermeabilitet af den ydre membran, hvilket begrænser adgangen af cefuroxim til penicillinbindende proteiner i gramnegative bakterier
- bakterielle effluxpumper.

Organismer, der har erhvervet resistens over for andre injicerbare cefalosporiner, forventes at være resistente over for cefuroxim. Afhængigt af resistensmekanismen, kan organismer med erhvervet resistens over for penicilliner demonstrere reduceret følsomhed eller resistens over for cefuroxim.

Grænseværdier for cefuroximnatrium

Grænseværdierne for den mindste hæmmende koncentration (MIC), fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), er følgende:

Mikroorganisme	Grænseværdier (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Se note ³	Se note ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C og G	Se note ⁴	Se note ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (andre)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Ikke artsrelaterede grænseværdier ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Cefalosporin-grænseværdierne for *Enterobacteriaceae* vil detektere alle klinisk vigtige resistensmekanismer (herunder ESBL og plasmidmedieret AmpC). Nogle arter, som producerer beta-laktamaser er følsomme eller delvist følsomme over for 3. og 4. generations cefalosporiner med disse grænseværdier og skal rapporteres som værende til stede, dvs. at tilstedeværelse eller fravær af ESBL ikke i sig selv påvirker kategoriseringen af følsomhed. I mange områder er ESBL detektion og bestemmelse anbefalet eller obligatorisk af hensyn til infektionskontrol.

² Grænseværdier relaterer til en dosering på 1,5 g × 3 og kun for *E. coli*, *P. mirabilis* og *Klebsiella* spp.

³ Følsomhed af stafylokokker over for cefalosporiner er baseret på følsomhed over for methicillin med undtagelse af ceftazidim, cefixim og ceftibuten, som ikke har grænseværdier, og som ikke bør anvendes til stafylokokinfektioner.

⁴ Beta-laktamfølsomhed af beta-hæmolytiske streptokokgrupper A, B, C og G er baseret på følsomhed over for penicillin.

⁵ Grænseværdier er gældende for en daglig intravenøs dosis på 750 mg × 3 og en højdosis på mindst 1,5 g × 3.

S = følsom, R = resistent.

Mikrobiologisk følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og der bør indhentes lokale oplysninger om resistens, især ved behandling af alvorlige infektioner. Ekspertrådgivning bør indhentes, når den lokale forekomst af resistens er kendt, og nytteværdien af cefuroxim til i det mindste nogle typer af infektioner er tvivlsom.

Cefuroxim er normalt aktivt over for de følgende mikroorganismer *in vitro*.

Arter, der normalt er følsomme
<u>Grampositive aerobere:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-følsomme) ^S <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans-gruppen)
<u>Gramnegative aerobere:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

Mikroorganismer, hvor resistens kan være et problem
<u>Grampositive aerobere:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegative aerobere:</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. (andre end <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositive anaerobere:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegative anaerobere:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Generelt resistente mikroorganismer
<u>Grampositive aerobere:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegative aerobere:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositive anaerobere:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegative anaerobere:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Andre:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

^s Alle methicilin-resistente *S.aureus* er resistente over for cefuroxim.

In vitro er aktiviteten af cefuroximmatrium og aminoglykosid-antibiotika i kombination vist at være mindst additiv med lejlighedsvis evidens for synergi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter i.v.-doser på 750 mg og 1,5 g var plasmakoncentrationerne ved 15 minutter henholdsvis ca. 50 µg/ml og 100 µg/ml.

AUC og C_{max} synes at øges lineært med stigning i dosis over enkeltdosis-intervallet 250-1.000 mg efter i.m.- og i.v.-administration.

Der var ingen tegn på akkumulering af cefuroxim hos raske forsøgspersoner efter gentagen intravenøs administration af 1,5 g hver 8. time.

Distribution

Proteinbinding er blevet fastlagt til at være fra 33 % til 50 % afhængigt af den anvendte metodologi. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen varierer fra 9,3 til 15,8 l/1,73 m² efter i.m.- eller i.v.-administration i dosisintervallet 250-1.000 mg. Cefuroximkoncentrationer over den mindste hæmmende koncentration for almindelige patogener kan opnås i tonsiller, sinusvæv, bronkial mucosa, knogler, pleuravæske, ledvæske, synovialvæske, interstitielvæske, galde, sputum og kammervæske. Cefuroxim passerer blodhjernebarrieren, når meninges er betændt.

Biotransformation

Cefuroxim metaboliseres ikke.

Elimination

Cefuroxim udskilles ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Halveringstiden i serum efter intramuskulær og intravenøs injektion er ca. 70 minutter. Cefuroxim genfindes næsten fuldstændigt (85-90 %) uomdannet i urinen i løbet af 24 timer efter administration. Størstedelen af cefuroxim udskilles inden for de første 6 timer. Den gennemsnitlige renale clearance varierer fra 114 til 170 ml/min/1,73 m² efter i.m.- eller i.v.-administration i dosisintervallet 250-1.000 mg.

Særlige patientpopulationer

Køn

Der blev ikke observeret forskelle i cefuroxims farmakokinetik mellem mænd og kvinder efter en enkelt i.v.-bolusinjektion af 1.000 mg cefuroxim som natriumsalt.

Ældre

Efter i.m.- eller i.v.-administration er absorption, distribution og udskillelse af cefuroxim hos ældre patienter svarende til hos yngre patienter med samme nyrefunktion. Idet der er større sandsynlighed for, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal dosis vælges med omhu, og det kan være hensigtsmæssigt at monitorere nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Halveringstiden af cefuroxim i serum er vist at være væsentligt forlænget hos nyfødte afhængigt af gestationsalder. Hos ældre spædbørn (> 3 uger gamle) og børn svarer halveringstiden i serum på 60-90 minutter til, hvad der er observeret hos voksne.

Nedsat nyrefunktion

Cefuroxim udskilles primært via nyrerne. Som for alle denne type antibiotika anbefales det, at dosis reduceres hos patienter med markant nedsat nyrefunktion (dvs. $C_{1cr} < 20$ ml/minut) for at kompensere for den langsommere udskillelse (se pkt. 4.2). Cefuroxim fjernes effektivt ved hæmodialyse og peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

Eftersom cefuroxim primært elimineres via nyrerne, forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke farmakokinetikken af cefuroxim.

Sammenhæng mellem farmakokinetik og farmakodynamik

For cefalosporiner er det vist, at det vigtigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeks, der korrelerer med effekten *in vivo*, er den procent af tiden i doseringsintervallet (%T), hvor den ubundne koncentration ligger over den mindste hæmmende koncentration (MIC) af cefuroxim for de individuelle target-arter (dvs. %T > MIC).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Karcinogenicitetsstudier er ikke udført, men der er ikke evidens for karcinogent potentiale.

Aktiviteten af gamma-glutamyl-transpeptidase i urin fra rotter hæmmes af flere cefalosporiner, men denne hæmning er mindre udtalt ved cefuroxim. Dette kan have betydning ved interferens med kliniske laboratorieanalyser hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Solvens

Glucose, vandfri

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 2 år.

Opbevaringstid efter første anbrud: To-kammerposen skal anvendes umiddelbart.

Opbevaringstid efter rekonstitution

Det rekonstituerede lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af det rekonstituerede lægemiddel i to-kammerposen i 4 timer ved stuetemperatur eller i 48 timer ved 2-8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløs PVC-fri flerlags-plastpose med to kamre bestående af PET/Alu/polypropylen etylen copolymer og termoplastisk gummi (latexfri, PVC-fri og DEHP-fri) med en sætport. Den ene side af posen er uigennemsigtig, den anden side gennemsigtig.

750 mg: En to-kammerpose indeholder 789 mg pulver og 50 ml steril glucoseopløsning.

1,5 g: En to-kammerpose indeholder 1578 mg pulver og 50 ml steril glucoseopløsning.

Pakningsstørrelser: 24 stk. to-kammerposer.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dæk ikke noget af foliestrimlen med patientetiket.

Må ikke bruges i serieforbindelser.

Kassér posen, hvis foliestrimlen på posen er beskadiget.

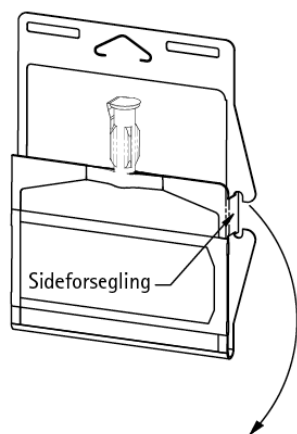
Fjern foliestrimlen først, når lægemidlet skal bruges.

Kontroller lægemidlet visuelt inden rekonstitution. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar, farveløs og uden synlige partikler.

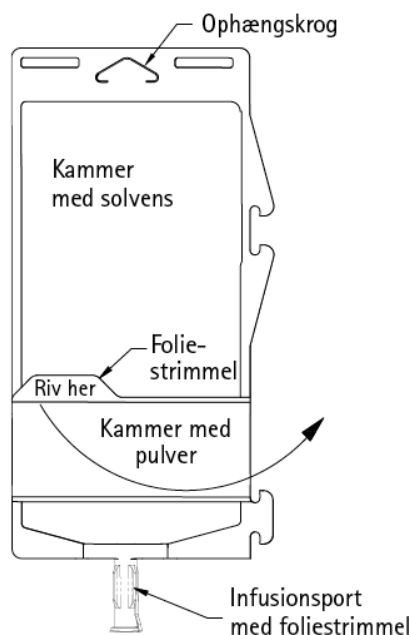
Vejledning for rekonstitution af Cefuroxim "B. Braun"

1. Løs sideforsegling og fold beholderen ud
2. Fjern foliestrimlen fra pulverkammeret.
3. Fold beholderen lige under solvensmærket og klem posen indtil forsegling mellem solvens og pulver brydes.
4. Ryst blandingen af solvens og pulver indtil pulveret er helt opløst.
5. Undersøg den rekonstituerede opløsning visuelt med hensyn til partikler.
6. Klem den foldede beholder lige under opløsningsmærket for at bryde den anden forsegling således at væsken har frit løb til porten.
7. Fjern folien, som dækker infusionsporten og indsæt et sterilt infusionsstativ. Hæng posen op på et infusionsstativ.

1. Løs sideforseglingen og fold beholderen ud

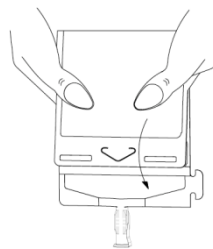
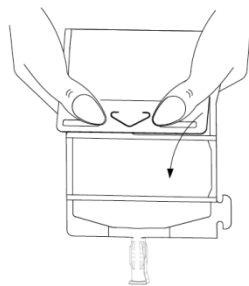


2. Fjern foliestrimlen fra pulverkammeret

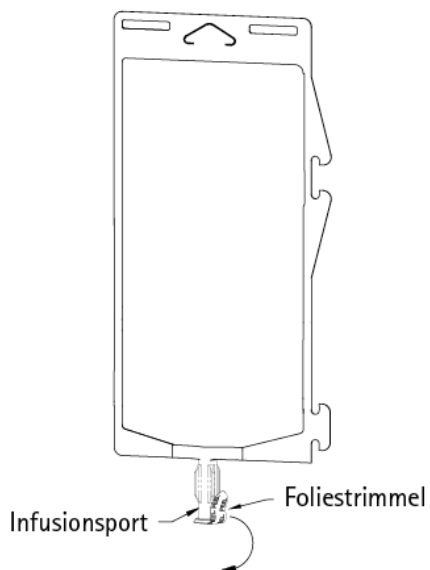


3. Fold beholderen for at bryde den første forsegling.

6. Klem den foldede beholder og bryd den anden forsegling.



7. Fjern folien, som dækker infusionsporten



Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG
 Carl-Braun-Strasse 1
 34212 Melsungen
 Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
 Dirch Passers Allé 27, 3. sal
 2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

750 mg: 52040
 1,5 g: 52041

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

14. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
10. oktober 2023

Effective

Effective