

21. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cefuroxim "MIP", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

27921

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cefuroxim "MIP"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder cefuroximnatrium svarende til 1500 mg cefuroxim.

Hvert hætteglas indeholder 83 mg natrium.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Fint hvidt eller næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cefuroxim "MIP" 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 i.v. eller i.m. |
| Bløddelsinfektioner: cellulit, erysipelas og sårinfektioner |
| Intraabdominale infektioner |
| Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis | 1,5 g hver 8. time i.v. eller i.m. |
| Alvorlige infektioner | 750 mg i.v. hver 6. time  1,5 g i.v. 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 i.m. 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 i.m. 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 "MIP" hos patienter med markant nedsat nyrefunktion for at kompensere for den langsommere udskillelse.

*Tabel 3: Anbefalede doser af* Cefuroxim "MIP" *ved nedsat nyrefunktion*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance** | **T½ (timer)** | **Dosis i mg** |
| > 20 ml/min/1,73 m2 | 1,7-2,6 | Det er ikke nødvendigt at reducere standarddosis (750 mg til 1,5 g 3 gange daglig). |
| 10-20 ml/min/1,73 m2 | 4,3-6,5 | 750 mg 2 gange daglig |
| < 10 ml/min/1,73 m2 | 14,8-22,3 | 750 mg én gang daglig |
| Patienter i hæmodialyse | 3,75 | En yderligere dosis på 750 mg skal gives i.v. eller i.m. 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 "MIP" skal administreres ved intravenøs injektion over 3-5 minutter direkte i en vene eller ved intravenøst drop eller infusion over 30-60 minutter, eller ved dyb intramuskulær injektion. 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).

Intrakameral anvendelse og øjenlidelser

Cefuroxim "MIP" er ikke formuleret til intrakameral anvendelse. Individuelle tilfælde og klynger af alvorlige okulære bivirkninger er blevet rapporteret efter ikke-godkendt intrakameral anvendelse af cefuroxim natrium, fra hætteglas, der er godkendt til intravenøs/intramuskulær administration. Disse reaktioner omfattede makulært ødem, retinalt ødem, retinal løsrivelse, retinal toksicitet, synssvækkelse, nedsat synsskarphed, sløret syn, hornhindeopacitet og hornhindeødem.

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

Dette lægemiddel indeholder henholdsvis 83 mg (eller 3,54 mmol) natrium per 1500 mg dosis, svarende til 4,2% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen Dette skal der tages højde for hos patienter, der er på en kost med kontrolleret natriumindhold.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cefuroxim til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Cefuroxim "MIP" 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 fordelen ved amning for barnet samt fordelen ved behandling for kvinden tages i betragtning.

Fertilitet

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

**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 leverenzymer eller bilirubin, særligt hos patienter med eksisterende leversygdom, men uden påvisning af leverskader, samt reaktioner ved injektionsstedet.

Hyppigheder anført nedenfor er estimater, 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 sjældne til sjældne bivirkninger. Hyppigheder fastsat for alle andre bivirkninger (dvs. bivirkninger observeret hos < 1/10.000), 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 (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 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 *Candida*, overvækst af *Clostridium difficile* |
| Blod og lymfesystem | neutropeni, eosinofili, nedsat hæmoglobin-koncentration | leukopeni, positiv Coombs’ test | trombocytopeni, hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet |  |  | *Drug fever*, interstitiel nefritis, anafylaksi, kutan vaskulitis |
| Hjerte |  |  | Kounis syndrom |
| Mave-tarm-kanalen |  | gastrointestinale gener | pseudomembranøs colitis |
| Lever og galdeveje | forbigående stigning i leverenzymer | forbigående stigning i bilirubin |  |
| Hud og subkutane væv |  | udslæt, urticaria og pruritus | erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnson's syndrom, angioødem, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Nyrer og urinveje |  |  | stigning i serumkreatinin, stigning i urinstof-nitrogen i blodet og nedsat kreatininclearance (se pkt. 4.4) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | reaktioner ved injektionsstedet, som kan inkludere smerte og tromboflebitis |  |  |
| *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*  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.  Forbigående stigning i leverenzymer eller bilirubin er observeret. Dette er normalt reversibelt.  Smerte ved administrationsstedet efter intramuskulær injektion er hyppigere ved høje doser. Det er dog ikke sandsynligt, at dette skulle være grund til seponering af Cefuroxim "MIP". | | | |

**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. generations­cephalosporiner.

ATC-kode: J 01 DC 02.

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-enzymer, 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 efflukspumper.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mikroorganisme** | **Følsom** | **Resistente** |
| *Enterobacteriaceae*1  *E. coli, Klebsiella* spp*.* og *P. mirabilis* | ≤ 8 mg/l | > 8 mg/l |
| *Staphylococcus* spp. | Se note2 | Se note2 |
| *Streptococcus* A,B,C og G | Se note3 | Se note3 |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 0.5 mg/l | > 1 mg/l |
| *Viridans streptococci* | ≤ 0.5 mg/l | > 0.5 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ 4 mg/l | > 8 mg/l |
| PK/PD (Ikke artsrelaterede) grænseværdier | ≤ 4 mg/l | > 8 mg/l |

1. Grænseværdier er baseret på højdosisbehandling (1,5 g × 3).
2. Stafylokokkers følsomhed over for cefalosporiner er udledt fra følsomheden over for cefoxitin med undtagelse af cefixim, ceftazidim, ceftazidim-avibactam, ceftibuten og ceftolozan-tazobactam, som ikke har grænseværdier, og som ikke bør anvendes til stafylokokinfektioner.
3. Streptokokgrupperne A, B, C og G’s følsomhed over for cefalosporiner er udledt fra følsomheden over for benzylpenicillin.

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** |
| Grampositive aerober:  *Staphylococcus aureus (methicillin-følsomme)* $  *Streptococcus pyogenes*  *Streptococcus agalactiae*  *Streptococcus mitis* (viridans-gruppen) |
| Gramnegative aerober:  *Haemophilus influenzae*  *Haemophilus parainfluenzae*  *Moraxella catarrhalis* |
| **Mikroorganismer, hvor resistens kan være et problem** |
| Grampositive aerober:  *Streptococcus pneumonia* |
| Gramnegative aerober:  *Citrobacter freundii*  *Enterobacter cloacae*  *Enterobacter aerogenes*  *Escherichia coli*  *Klebsiella pneumoniae*  *Proteus mirabilis*  *Proteus* spp. (andre end *P. vulgaris*)  *Providencia spp.*  *Salmonella spp* |
| Grampositive anaerober:  *Peptostreptococcus* spp.  *Propionibacterium* spp. |
| Gramnegative anaerober:  *Fusobacterium* spp.  *Bacteroides* spp. |
| **Generelt resistente mikroorganismer** |
| Grampositive aerober:  *Enterococcus faecalis*  *Enterococcus faecium* |
| Gramnegative aerober:  *Acinetobacter* spp.  *Morganella morganii*  *Proteus vulgaris*  *Pseudomonas aeruginosa*  *Serratia marcescens* |
| Grampositive anaerober:  *Clostridium difficile* |
| Gramnegative anaerober:  *Bacteroides fragilis* |
| Andre:  *Chlamydia* spp.  *Mycoplasma* spp.  *Legionella* spp. |

$ Alle methicilin-resistente S.aureus er resistente over for cefuroxim.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter i.m.-administration af cefuroxim til raske frivillige blev der opnået maksimale gennemsnitlige plasmakoncentrationer på henholdsvis 27-35 μg/ml efter 750 mg og på 33-40 μg/ml efter 1.000 mg. Disse blev opnået inden for 30-60 minutter efter administration. Efter i.v.-doser på 750 mg og 1.500 mg var plasmakoncentrationerne ved 15 minutter henholdsvis ca. 50 μg/ml og 100 μg/ml.

AUC og Cmax 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 akkummulering af cefuroxim hos raske forsøgspersoner efter gentagen intravenøs administration af 1.500 mg 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 114-170 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. C1cr < 20 ml/minut) for at kompensere for den langsommere udskillelse (se pkt. 4.2). Cefuroxim fjernes effektivt ved hæmodialyse og periotoneal dialyse.

*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 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler og andre opløsninger til injektion eller infusion end dem, der er anført i pkt. 6.6. Cefuroxim bør ikke blandes med aminoglykosid antibiotika.

Blanding af cefuroxim med natriumbikarbonatopløsninger påvirker signifikant opløsningens farve. Denne opløsning anbefales derfor ikke til fortynding af cefuroxim. Cefuroximopløsningen i vand til injektion kan om nødvendigt introduceres i infusionssættet hos patienter, der får natriumbikarbonatopløsning som infusion.

For oplysninger om kompatible opløsninger, se pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Opbevaringstid for den klargjorte opløsning

Den kemiske og fysiske stabilitet for den klargjorte opløsning er blevet påvist til 3 timer ved 25 °C og til 12 timer ved 5 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte opløsning anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er ibrug-opbevaringstider og forhold forud for anvendelsen brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Cefuroxim "MIP" 1500 mg leveres i 50 ml og 100 ml farveløse type II glas hætteglas med gummipropper af klorobutyl og flip-off forsegling.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tabel 4: Volumener, der skal tilsættes, og opløsningskoncentrationer, som kan anvendes, hvis der er behov for fraktionsdoser.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Volumener, der skal tilsættes og opløsningskoncentrationer, som kan anvendes, hvis der er behov for fraktionsdoser** | | | |
| Størrelse på hætteglas | | Mængde vand, der skal tilsættes (ml) | Omtrentlig cefuroxim-koncentration  (mg/ml) \*\* |
| 1500 mg | intramuskulær  intravenøs bolus  intravenøs infusion | 6 ml  mindst 15 ml  15 ml \* | 216  94  94 |

*\* Rekonstitueret opløsning skal tilsættes til 50 eller 100 ml forligelig infusionsvæske (se oplysninger om forligelighed nedenfor).*

*\*\* Det endelige volumen af den rekonstituerede opløsning af cefuroxim øges på grund af fortrængningsfaktoren for lægemiddelstoffet, hvilket resulterer i de ovenfor listede koncentrationer i mg/ml.*

Klargøring af opløsningen til injektion

Til klargøringen af opløsningen, Cefuroxim "MIP" 1500 mg opløses i mindst 15 ml vand til injektionsvæsker.

Den intravenøse injektion bør foretages langsomt over et tidsrum på 3-5 minutter.

Klargøring af opløsningen til infusion

Til infusion over et kort tidsrum opløses Cefuroxim "MIP" 1500 mg i 50 ml vand til injektion, isotonisk natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning og infunderes over et tidsrum på omkring 20 minutter.

Cefuroxim "MIP" 1500 mg kan også opløses i 100 ml isotonisk natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning til langsom infusion over et tidsrum på omkring 60 minutter.

Kompatibilitet med intravenøse væsker

Følgende opløsningsmidler er passende for klargøring af opløsningen:

- vand til injektionsvæsker

- 5 % glukoseopløsning

- fysiologisk natriumchloridopløsning.

Den rekonstituerede opløsning er gullig til brunlig. Forskelle i farve og intensitet har ingen indflydelse på sikkerheden og virkningen.

Som for alle parenterale lægemidler skal den rekonstituerede opløsning inspiceres visuelt for småpartikler og misfarvning forud for administration. Opløsningen bør kun anvendes, hvis opløsningen er klar og praktisk taget fri for partikler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

D-66440 Blieskastel

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

49063

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. februar 2013 / 03. november 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. maj 2024