

Cefuroxim B. Braun 750 mg ja Cefuroxim B. Braun 1,5 g infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

25.2.2014, Versio 3.0

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Cefuroxim B. Braun 750 mg ja Cefuroxim B. Braun 1,5 g on tarkoitettu bakteerien aiheuttamien keuhkojen ja rintakehän infektioiden (avohoitokeuhkokuumeen eli kotona alkaneen keuhkokuumeen ja kroonisen bronkiitin akuuttien pahenemisvaiheiden), virtsateiden infektioiden (kuten komplisoituneiden virtsatieinfektioiden), ihon ja pehmytkudosten infektioiden sekä vatsan infektioiden hoitoon. Valmisteita käytetään myös infektioiden ehkäisyyn leikkausten yhteydessä.

Keuhkojen ja rintakehän infektiot

Avohoitokeuhkokuume on yleinen sairaus, joka voi olla vakava. Siihen liittyy huomattava sairastavuus ja kuolema, etenkin korkean riskin potilailla, kuten iäkkäillä. Avohoitokuumeen vuosittainen esiintyvyys aikuisväestössä on noin 5,16–6,11 tapaus 1 000 henkilöä kohden, ja esiintyvyys suurenee iän myötä. Esiintyvyydessä on vuodenaikaisvaihtelua siten, että talvikuukausina ilmenee useampia tapauksia, ja keuhkokuumetta ilmenee miehillä enemmän kuin naisilla (Marrie 2012).

Yhdysvalloissa kerättyjen tietojen perusteella noin 4 prosentilla väestöstä todettiin krooninen bronkiitti, joskin tilastoissa keuhkoastumataudin yleisyys on mahdollisesti arvioitu jopa 50 prosenttia todellista pienemmäksi, sillä monet potilaat eivät ilmoita oireistaan ja heidän sairautensa jää toteamatta (Fayyaz et al. 2011). Saksassa kroonisen bronkiitin esiintyvyydeksi (tauditapausten suhteellinen osuus väestössä jonakin ajankohtana tai ajanjaksona) aikuisväestössä on arvioitu 10–15 prosenttia (Antwerpes 2012).

Komplisoituneet virtsatieinfektiot, munuaistulehdus (pyelonefriitti) mukaan lukien

Komplisoituneita virtsatieinfektioita ovat infektiot, joiden taustalla on virtsa- ja sukupuolielinten rakenteellinen tai toiminnallinen poikkeavuus, kuten virtsanjohtimen ahtautuminen (virtsaputken kaventuma, suurentunut eturauhanen) tai rakon epätäydellinen tyhjeneminen, välineet/laitteet, kuten virtsanjohtimeen asetettu kestokatetri, stentti tai urologinen toimenpide, tai aineenvaihdunnan poikkeavuudet, kuten munuaisten vajaatoiminta. Komplisoituneen virtsatieinfektion mikrobiologinen määrittäminen edellyttää yleensä vähintään 10^8 pesäkkeen muodostavaa yksilöä litrassa (vähintään 10^5 pesäkkeen muodostavaa yksilöä millilitrassa). Urologisten toistaiseksi/pysyvästi paikalleen asetettujen (*in situ*) laitteiden, kuten kestokatetriin, virtsanjohtimen stenttien ja nefrostomiakatetriin, pintaan kehittyy nopeasti biofilmi. Näiden potilaiden lisäksi riskiryhmiin kuuluvat miehet, raskaana olevat naiset ja diabetespotilaat sekä potilaat, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt tai joilla on virtsakiviä. Muita riskitekijöitä ovat virtsateiden leikkaukset ja sairaalahoito. Komplisoituneita virtsatieinfektioita ilmenee sekä naisilla että miehillä ja kaikissa ikäryhmissä. (Nicolle et al. 2005, Neal 2008). Komplisoitunut virtsatieinfektio todetaan noin 2 prosentilla potilaista, joilla on virtsatieinfektio. Kun otetaan huomioon tekijät, jotka voivat pahentaa munuaistulehduksen vaikeusastetta, komplisoitujen infektioiden yleisyys on jopa noin 8 prosenttia (Norrby 2012).

Ihon ja pehmytkudosten infektiot

Ihon ja pehmytkudosten infektiota ilmenee noin 7–10 prosentilla sairaalahoidossa olevista potilaista, ja akuuttihoitossa ne ovat hyvin tavallisia (Ki et al. 2008). Ihon ja pehmytkudosten infektioiden määrä on kasvanut merkittävästi 1990-luvun loppupuolelta lähtien, pääasiassa antibiooteille vastustuskykyisten bakteerien aiheuttamien infektioiden lisääntymisen myötä. *Staphylococcus aureus* on edelleen yleisin komplisoituneista ihon ja pehmytkudosten infektiosta eristetty taudinaiheuttaja (May 2011).

Vatsanontelonsisäisten infektioiden ehkäisy

Vatsanontelonsisäiset infektiot ovat edelleen yksi yleiskirurgian suurimmista haasteista. Peritoniitti tarkoittaa vatsakalvon mistä tahansa syystä aiheutuvaa tulehdusta, mutta vatsanontelonsisäisiin infektiioihin kuuluvat kaikenlaiset bakteeriperäiset peritoniitit, vatsanontelonsisäiset märkäkertymät ja vatsanontelonsisäisten elinten infektiot. Sekundaarisena esiintyvän bakteerieräisen peritoniitin todellista esiintymistiheyttä on vaikea arvioida, mutta sen pääasiallisena syynä on onttojen sisäelinten (esimerkiksi suolen) puhkeama (Farthmann et al. 1998). Leikkausalueen infektiot ovat leikkauspotilaiden tavallisimpia sairaalainfektioita (Junker et al. 2012). Leikkausalueen infektioiden ilmenemiseen vaikuttavat monet tekijät, kuten potilaan kunto ja kontaminaation aste. Yhdysvalloissa on arvioitu, että suureen leikkaukseen tulevan potilaan riski saada leikkausalueen infektio on 2 prosenttia. Jos kyseessä on kolorektaalileikkaus, riski on huomattavasti suurempi; nykyisin leikkausalueen infektion yleisyys kolorektaalisien toimenpiteiden yhteydessä on 5–30 prosenttia (Murray et al. 2010).

Kefuroksiimin soveltuvuutta antibioottiestohoittoon leikkausten yhteydessä on selvitetty monissa tutkimuksissa. Tulokset osoittavat selvästi, että kefuroksiimi sopii leikkauksen seurauksena esiintyvän peritoniitin ehkäisemiseen.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Kehkojen ja rintakehän infektiot

Vaikkakin keuhkoinfektioiden (kuten keuhkokuumeen) syyt vaihtelevat alueellisesti, maailmanlaajuisesti yleisin keuhkokuumeen aiheuttaja on *Streptococcus pneumoniae* -bakteeri. Keuhkoinfektiot voivat myös johtaa kuolemaan. Vuonna 2005 keuhkokuume aiheutti Yhdysvalloissa yli 60 000 kuolemaa. Kuolleisuus on suurin potilailla, joiden avohoitokeuhkokuume vaatii sairaalahoitoa. Näiden potilaiden 30 päivän kuolleisuus on jopa 23 prosenttia. Väestö ikääntyy useilla alueilla eri puolilla maailmaa, ja sen myötä avohoitokuumeen yleisyys oletettavasti kasvaa (Marrie 2012). Kefalosporiineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmässä kefuroksiimi on tärkeä avohoitokeuhkokuumeen hoitoon vakiintunut lääke. Kefuroksiimi tehoaa hyvin metisilliinille herkän *Staphylococcus aureus* -bakteerin aiheuttamiin infektiioihin. Potilailla, joilla on kroonisen bronkiitin keskivaikea tai vaikea paheneminen, mutta ei *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamaa infektiota eikä pysyvästi ja epänormaalisti laajentuneita alueita keuhkoissa (keuhkoputkien laajentumia) ja jotka eivät ole hengityskoneessa, suositellaan kefalosporiini-injektiota tai -infuusiota (esimerkiksi kefuroksiimia) virallisten ohjeiden mukaisesti (verkkosivusto AWMF online 2005).

Komplisoituneet virtsatieinfektiot, munuaistulehdus (pyelonefriitti) mukaan lukien

Virtsatieinfektiot ovat yleisimpiä infektiosairauksia. Virtsatieinfektiota pidetään komplisoituneena, kun se ilmenee henkilöllä, jolla virtsateiden erityisten anatomisten tai toiminnallisten poikkeavuuksien (esimerkiksi ahtautumisen tai virtsarakon epätäydellisen tyhjenemisen) arvellaan johtavan infektiin, joka on komplisoitumatonta infektiota vaikeahoitaisempi (Brown et al. 2007). Nykyisten ohjeiden mukaisesti kefalosporiiniinryhmään kuuluvat lääkkeet (kuten kefuroksiimi) infuusiona tai injektiona tehoavat hyvin komplisoituneisiin virtsatieinfektioihin, joiden aiheuttaja on gramnegatiivinen bakteeri, kuten *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* tai *Proteus mirabilis*, tai grampositiivinen bakteeri, kuten jokin stafylokokki tai streptokokki (Grabe 2011).

Ihon ja pehmytkudosten infektiot ja vatsan infektiot

Antibioteille vastustuskykyisten bakteerien aiheuttamat infektiot ovat yleistyneet viime vuosina, mikä hankaloittaa niiden hoitoa. Etenkin pään ja käsien ihon ja pehmytkudoksen infektioiden hoidossa kefuroksiimi on kuitenkin kokemuksen perusteella ensisijainen lääke epäiltäessä *Haemophilus*-infektiota sekä vaikeiden infektioiden hoitoon (Ki et al. 2008).

Vatsanontelonsisäisten infektioiden ehkäisy

Vatsanontelonsisäiset infektiot ovat edelleen yksi yleiskirurgian suurimmista haasteista. Leikkausalueen infektiot pidentävät sairaalahoitajaksoja, suurentavat kuolemanriskiä ja heikentävät elämänlaatua. Leikkaukseen liittyviä infektiota ehkäisevien bakteerilääkkeiden käyttöönotto pienensi huomattavasti näiden infektioiden määrää. Kefuroksiimi (usein yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa) tehosi hyvin moniin bakteerikantoihin, ja sitä suositellaan infektioiden ehkäisyyn monien leikkaustoimenpiteiden yhteydessä (Junker et al. 2012, Gordillo et al. 2008). Virallisten hoito-ohjeiden mukaisesti kefuroksiimia sisältävä yhdistelmähoito on vatsan lievissä ja keskivaikeissa infektioiden muuta hoitoja suositeltavampi (Solomkin et al. 2010).

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Kefuroksiimi on antibiootti. Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen resistenssitilanne/suosituksukset on otettava huomioon.

VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Seuraavassa kuvatut Cefuroxim B. Braun 750 mg ja Cefuroxim B. Braun 1,5 g -valmisteisiin liittyvät tärkeät tunnistetut riskit on kuvattu asianmukaisesti myös valmisteyhteenvedossa.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Yliherkkyys	Yliherkkyysreaktioita on raportoitu alle 1 prosentilla kefuroksiimi-injektionestettä (USP) saaneista potilaista, ja niihin kuuluu ihottuma (1 potilaalla 125:stä). Kutinaa ja nokkosihottumaa ilmeni alle 1 potilaalla 250:stä, ja kuten muidenkin kefalosporiinien yhteydessä, anafylaksiaa, lääkekuumetta, monimuotoista punavihoittumaa (erythema multiforme), interstiaalinefriittiä, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja Stevens–Johnson oireyhtymää on myös todettu harvoin (kefuroksiimi-injektioneste, USP). Ihon yliherkkyyttä ja kuumetta havaittiin vain 26:lla (2,5 %) yhteensä 1 057 potilaasta, jotka saivat kefuroksiimia avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ¹ . Seerumitaudin kaltaisia reaktioita (III-tyypin	<ul style="list-style-type: none">- Kyllä; potilaalle ei anneta Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja Cefuroxim B. Braun 1,5 g -valmisteita. Yliherkkiä potilaita koskeva hoitokielto on kuvattu asianmukaisesti tuoteinformaatiossa.- Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>yliherkkyysoireita) voidaan havaita harvoin useiden antibioottikuurien jälkeen. Tämän on osoitettu olevan riskitekijä, ja se saattaa lisätä seerumitaudin kaltaisten reaktioiden yleisyyttä². Seitsemän kefuroksiimiannosta 4 hoitopäivän aikana johti molemminpuolisen munuaiskuoren kuolioon. Sen mekanismiksi on esitetty yliherkkyysoireita³. Kefuroksiimi aiheutti myös lymfooman kaltaisen yliherkkyysoireiden⁴.</p> <p>1. Nakagawa K.: Review: New antibiotics series I: Cefuroxime. <i>Jpn.J.Antibiot.</i> 1982; 35(2): 283-295.</p> <p>2. Baniasadi S., Fahimi F., Mansouri D.: Serum sickness-like reaction associated with cefuroxime and ceftriaxone. <i>The Annals of Pharmacotherapy</i> 2007; 41: 1318-1319.</p> <p>3. Manley H.J., Baillie G.R., Eisele G.: Bilateral renal cortical necrosis associated with cefuroxime axetil. <i>Clinical Nephrology</i> 1998; 49(4): 268-270.</p> <p>4. Saed S.A.M., Bazza M., Zaman M., Ryatt K.S.: Cefuroxime induced lymphomatoid hypersensitivity reaction. <i>Postgrad.Med.J.</i> 2000; 76: 577-579.</p>	
<p>Lääkeyhteisvaikutukset (furosemidi, aminoglykosidit, probenesidi)</p>	<p>Kefuroksiimin anto samanaikaisesti furosemidin kanssa ei heikentänyt munuaisten toimintaa. Kahdessa tutkimuksessa ei havaittu viitteistä munuaistoksisuudesta^{1,2}. Munuaisten toiminta pysyi vakaana, eikä virtsan sedimentissä havaittu muutoksia. Kefuroksiimi vaikuttaa turvalliselta, myös potilaille, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja jotka käyttävät furosemidia, jos annosta pienennetään asianmukaisesti¹. Epidermaalista nekrolyysiä on tähän mennessä kuvattu yhdessä tapauksessa. Epidermaalinen nekrolyysi kehittyi 18 päivän kuluttua kefuroksiimiaksetiilihoidon aloituksesta virtsatieinfektion hoitoon 73-vuotiaalle naiselle, jolla oli krooninen munuaisten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; valmisteyhteenvedossa on mainittu seuraava Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöä koskeva erityisvaroitusta: Kefalosporiiniantibioottien 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 vajaatoiminta. - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi (etenkin annettujen lääkkeiden osalta) ennen hoidon aloitusta on erittäin

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>vajaatoiminta (ei aiempaa allergiataipumusta). Koska potilas käytti myös furosemidia kroonisen munuaisten vajaatoiminnan hoitoon, voitiin olettaa lääkkeiden välillä olevan haitallinen yhteysvaikutus. Siksi on oltava tietoinen mahdollisesta lääkeyhteysvaikutuksesta, etenkin kun lääkkeitä käytetään sellaisten sairauksien yhteydessä, joissa niiden farmakokinetiikka on muuttunut, kuten kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa³.</p> <p>1. <i>Walstad R.A., Nilsen O.G., Berg K.J.: Pharmacokinetics and clinical effects of cefuroxime in patients with severe renal insufficiency. Eur.J.Clin Pharmacology 1983; 24: 391-398.</i></p> <p>2. <i>Trollfors B., Suurkula M., Price J.D., Norrby R.: Renal function during cefuroxime treatment in patients with pre-existing renal impairment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1980; 6: 665-670.</i></p> <p>3. <i>Grgurevic I., Pejša V., Morovic-Vergles J., Dobric I., Gasparovic V., Tudoric N.: Fatal toxic epidermal necrolysis and severe granulocytopenia following therapy with cefuroxime. Acta Dermatovenerol.Croat. 2008; 16(3). 133-137.</i></p>	<p>suositeltavaa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; kliinisen tilan säännöllistä tarkkailua suositellaan, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.
<p>Vastustuskykyisten (resistenttien) mikrobin liikkakasvu</p>	<p>Useiden penisilliinille ja muille mikrobilääkkeille vastustuskykyisten bakteerikantojen, kuten <i>Streptococcus pneumoniae</i> -isolaattien, aiheuttamat infektiot ovat yleistyneet maailmanlaajuisesti hälyttävää tahtia kahden viime vuosikymmenen aikana. Vastustuskykyisten kantojen klonaalinen leviäminen maasta toiseen ja mantereelta toiselle on erittäin huolestuttavaa. Plasmidivälitteiset AmpC-β-laktamaasit ovat uusi uhka. Kefuroksiimin ja useiden muiden beetalaktaamiantibioottien (kuten amoksisilliinin, metisilliinin, penisilliinin ja ampisilliinin) ja siprofloksasiin tai kefopodoksiimin välillä voi myös esiintyä ristiresistenssiä. Bakteerit voivat erittää</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; valmisteyhteenvedossa mainitaan seuraava erityinen suositus: - Virallinen ohjeistus antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä on huomioitava. Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysoireita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos kefuroksiimia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksi katsottu yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille. - Kyllä; on yleisesti tiedettyä, että antibioottien turvallisen käytön varmistamiseksi on

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>laajakirjoisiksi beetalaktamaaseiksi (ESBL) kutsuttuja entsyymejä, jotka tekevät bakteereista vastustuskykyisiä kefalosporiineille, kuten kefuroksiimille, kefotaksiimille ja keftatsidiimille, jotka ovat monissa sairaaloissa yleisimmin käytettyjä antibiootteja (Ison-Britannian terveydensuojeluvirasto HPA 2012). <i>S. pneumoniae</i>- ja <i>H. influenzae</i> -heimojen vastustuskyky kefuroksiimille saattaa perustua penisilliiniä sitovissa proteiineissa tapahtuviin muutoksiin. <i>Enterobacteriaceae</i>-heimon kefuroksiimiresistenssin taustalla saattaa olla useita mekanismeja, jotka vaikuttavat joko yksinään tai yhdessä, mukaan lukien joidenkin beetalaktamaasien (mm. ESBL, AmpC) tuotanto, poriinien menetys ja effluksipumpun muutokset (EUCAST, Cefuroxime 2010).</p>	<p>ennen hoidon aloitusta laadittava antibioottiherkkyykskaavio herkkien bakteerikantojen tunnistamiseksi.</p>
<p>Vaikutus diagnostisiin testeihin Kuparin pelkistymiseen perustuva testi Ferrosoyaniditestit</p>	<p>Hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä tai positiivisia tuloksia Coombsin kokeessa on raportoitu satunnaisesti. Coombsin koe tehtiin 92 potilaalle ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen; kolmen potilaan tulos muuttui positiiviseksi¹.</p> <p><small>1: Harding S. M.: Cefuroxime: Therapeutic success – clinical experience. Schweiz Rundschau Med. (Praxis) 1980; 69: 729-741.</small></p>	<p>- Kyllä; valmisteyhteenvedossa on mainittu seuraavat Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöä koskevat erityisvaroitukset: 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. Ferrosoyaniditestistä voi tulla väärä negatiivinen tulos, joten kefuroksiiminatriumia saavan potilaan veren/plasman</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		glukoosipitoisuuksien määrittämiseen tulisi käyttää glukoosioksidiaasi- tai heksokinaasimenetelmää.
Valkosolujen niukkuus (leukopenia/neutropenia)	<p>Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkeviraston raporttien perusteella kefuroksiimiasetiilia on tutkittu yhteensä 753 käyttäjällä. Näistä 22 potilaalla (2,92 %) on neutropenia.</p> <p>Neutropeniaa (< 1500/mm³) todettiin myös 18 prosentilla 28 lapsesta, jotka saivat kefuroksiimihoitoa yli 5 vuorokauden ajan¹.</p> <p><i>1: Gold B., Rodriguez W.J.: Cefuroxime: Mechanism of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical applications, adverse reactions and therapeutic indications. Pharmacotherapy. 1983; 3: 82-100.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 on mainittu seuraavat Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöä koskevat erityiset tiedot: Yleisimmät haittavaikutukset ovat neutropenia, eosinofilia ja ohimenevä maksaentsyymi- tai bilirubiiniarvojen kohoaminen, erityisesti potilailla, joilla on jokin maksasairaus, mutta viitteitä maksavaurioista ei ole havaittu. - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa. - Kyllä; kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti ja etenkin asianmukaiset hematologiset tutkimukset on tehtävä sairaalahoitossa oleville potilaille.
Hemolyyttinen anemia	Lääkeaineen aiheuttamaa hemolyyttistä anemiaa todetaan harvoin. Kyseessä on yliherkkyysoireyhtymä, jonka yleisimmän syy on toisen tai kolmannen sukupolven kefalosporiiniantibioottien käyttö.	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 on mainittu seuraavat Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöä koskevat erityiset tiedot: Kefalosporiiniin 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. - Kyllä; kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti ja etenkin asianmukaiset hematologiset tutkimukset on tehtävä sairaalahoitossa

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		oleville potilaille.
Verihiutaleiden niukkuus (trombosytopenia)	Lääkkeen aiheuttama verihäiriö on suhteellisen yleinen kliininen häiriö. Sen voi erottaa idiopaattisesta trombosytopenisesta purppurasta (verenvuotohäiriö, jonka aiheuttaja on jokin muu kuin koko elimistöön vaikuttavaan sairauteen liittyvä verihäiriö) aiempien suun kautta otettujen tai injektiona annettujen lääkkeiden käytön ja laboratoriotulosten perusteella. Lääkkeen aiheuttamaan trombosytopeniaan liittyvät häiriöt voivat johtua verihäiriöiden tuotannon vähenemisestä (luuydinsuppressio) tai verihäiriöiden hajoamisen (etenkin immuunivälitteisen hajoamisen) nopeutumisesta. Kefuroksiimihoidon yhteydessä lääkkeen aiheuttamaa trombosytopeniaa ilmenee kuitenkin vain hyvin harvoin.	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöön liittyvä trombosytopenia on mainittu valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa. - Kyllä; kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti, jotta verihäiriöiden niukkuutta aiheuttava lääke voidaan tunnistaa nopeasti ja sen anto lopetetaan ennen kliinisesti merkityksellisen verenvuodon ilmenemistä tai jos aiheuttaja on hepariini, ennen hyytymätukoksen (tromboosin) syntymistä. - Kyllä; kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti ja etenkin asianmukaiset hematologiset tutkimukset on tehtävä sairaalahoidossa oleville potilaille.
Munuaistulehdus (interstitiaalinfriitti)	Interstitiaalinfriitistä käytetään myös nimitystä kemiallisen aineen aiheuttama nefriitti. Sitä todetaan harvoin antibioottien, kuten kefuroksiimin, annon jälkeen yliherkkyysoireina annetuille antibiooteille.	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöön liittyvä haittavaikutus on mainittu valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa. Jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä jollekin lääkkeelle, häntä on seurattava säännöllisesti ja tehtävät asianmukaiset laboratoriotutkimukset.
Ihon verisuonitulehdus (ihon vaskuliitti)	Antibiootit, etenkin beetalaktaamit, ovat yleisimpiä lääkeaineita, joiden yhteydessä on raportoitu ihon verisuonitulehdusta. Lääkkeet voivat toimia hapteneina ja laukaista immuunivasteen. Verisuonitulehdus on vain ihoon	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöön liittyvä haittavaikutus on mainittu valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	vaikuttava yliherkkyysreaktio.	arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa. Jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä jollekin lääkkeelle, häntä on seurattava säännöllisesti ja tehtävät asianmukaiset laboratoriotutkimukset.
<p>Monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen edeema</p>	<p>Osa tutkijoista pitää monimuotoista punavihoittumaa osana sairauskirjoa, johon kuuluvat (vakavuuden mukaisessa järjestyksessä) monimuotoinen punavihoittuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä). Nämä kaikki kolme ihosairautta ovat hyvin harvinaisia lääkkeiden käyttöön liittyviä yliherkkyiden aiheuttamia komplikaatioita. Monimuotoinen punavihoittuma on selvästi tunnistettava ihottuma, jossa iholle muodostuu pyöreitä, maalitalumaisia läiskiä, joiden keskiosa on reunoja tummempi. Lievemässä tautimuodossa iholla ilmenee äkillistä ja itsestään rajoittuvaa ihottumaa, mutta limakalvoihin se ei vaikuta tai vaikuttaa vain vähän. Vaikeammassa taudissa sekä iho- että limakalvo-oireet ovat vaikeampia, ja tauti voi olla henkeä uhkaava. Stevens–Johnsonin oireyhtymän yleisyydeksi on arvioitu 1–2 tapausta miljoonaa ihmistä kohden vuosittain ja Lyellin oireyhtymän yleisyydeksi 0,4 – 1,2 tapausta miljoonaa ihmistä kohden vuosittain. Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja Lyellin oireyhtymää on ilmoitettu yli 200 lääkkeen käytön yhteydessä.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset on mainittu valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa. - Kyllä; nämä haittavaikutukset ilmenevät yleensä antibiootihoidon ensimmäisen viikon aikana. Kun potilaan terveydentilaa seurataan huolellisesti, vaikeiden allergisten reaktioiden oireet voidaan tunnistaa jo varhaisessa vaiheessa.
<p>Ohimenevä maksaentsyymiarvojen kohoaminen, ohimenevä bilirubiiniarvon kohoaminen</p>	<p>Lääkeaineiden aiheuttama maksatoksisuus on useimmiten idiosynkraattista, ja se ilmenee immunologisena reaktiona tai vasteena maksatoksisille aineenvaihduntatuotteille.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset on kuvattu seuraavasti valmisteyhteenvedon

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>Trovafloksasiinia ja telitromysiiniä lukuun ottamatta maksatoksisuuden esiintyvyys on maailmanlaajuisesti pieni, joskin vaihteleva (5 potilasta 100 000:sta). Tämänhetkiset tiedot osoittavat geneettistä yhteyttä vaikeaan lääkeaineiden aiheuttamaan maksavaurioon. Antibioottien aiheuttama maksatoksisuus voidaan usein todeta varhaisessa vaiheessa seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALAT) pitoisuuden noususta yli kaksikertaiseksi viitealueen ylärajaan verrattuna. ALAT-arvon kliinisesti merkittävä suureneminen, johon liittyy keltaisuus (bilirubiiniarvo vähintään kaksikertainen viitealueen ylärajaan verrattuna), viittaa huonompaan ennusteeseen kuin pelkästään suurentunut ALAT-arvo; maksasoluvaurion (ALAT yli kolminkertainen viitealueen ylärajaan verrattuna) ja keltaisuuden (bilirubiiniarvo kaksikertainen viitealueen ylärajaan verrattuna) yhdistelmään liittyy noin 10 prosentin kuolleisuus.</p>	<p>kohdassa 4.8: Yleisimmät haittavaikutukset ovat neutropenia, eosinofilia ja ohimenevä maksaentsyymien tai bilirubiiniarvojen kohoaminen, erityisesti potilailla, joilla on jokin maksasairaus, mutta viitteitä maksavaurioista ei ole havaittu. Ohimenevää seerumin maksaentsyymiarvojen tai bilirubiiniarvojen kohoamista on havaittu. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; riskipotilaita ovat lähinnä potilaat, joille antibiootit ovat aiemmin aiheuttaneet maksatoksisia vaikutuksia, iäkkäät potilaat ja potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Kunkin potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on siksi erittäin suositeltavaa. - Kyllä; potilaan kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti, jos hänellä on aiemmin ollut yliherkkyyssreaktioita lääkille tai maksan vajaatoiminta. Mahdollinen maksaentsyymiarvojen kohoamista voidaan havaita tavanomaisissa verikokeissa. Lääkärin on määritettävä kohoamisen syy arvioimalla potilaan lääkitystä, oireita ja löydöksiä sekä muiden kokeiden ja toimenpiteiden avulla.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	<p>Kefuroksiimi läpäisee istukan ja se erittyy nopeasti lapsiveteen. Kefuroksiimia oli terapeuttisina pitoisuuksina napalaskimon seerumissa jopa kahdeksan tuntia injektion jälkeen. Lääke sopii siksi hyvin tiettyjen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; valmisteyhteenvedon kohdassa 4.6 on mainittu seuraavat Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöä koskevat erityisvaroitukset: On vain vähän tietoja

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>uhkaavien tai todettujen kohdunsisäisten tulehdusten hoitoon^{1, 2}. Kefuroksiimi erittyy rintamaitoon. Kaikki haittavaikutukset olivat lieviä ja hävisivät itsestään, eikä imetystä tarvinnut keskeyttää niiden takia³. Tutkimuksesta Berkovitch et al. 2000⁴ saadut tiedot viittaavat siihen, että kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana tapahtunut kefuroksiimialtistus ei todennäköisesti suurena epämuodostumien ja keskenmenojen riskiä.</p> <p><i>1: Bergogne-Berezin E., Pierre J., Rouvillois J.L., Dumez Y.: Placental transfer of cefuroxime in late pregnancy. Drugs Exptl.Clin.Res. 1981; 7(4): 465-469.</i> <i>2: Philipson A., Stiernstedt G.: Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. Am.J.Obstet.Gynecol. 1982; 142(7): 823-828.</i> <i>3: Benyamini L., Merlob P., Stahl B., Braunstein R., Bortnik O., Bulkowstein M., Zimmerman D., Berkovitch M.: The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. The Drug Monit. 2005; 27(4): 499-502.</i> <i>4: Berkovitch M., Segal-Socher I., Greenberg R., Bulkowshtein M., Arnon J., Merlob P., Or-Noy A.: First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. Br.J.Clin.Pharmacol. 2000; 50: 161-165.</i></p>	<p>kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Cefuroxim B. Braun -valmistetta voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski. Kefuroksiimi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa. Syntymättömälle lapselle koituvaa riskiä ja äidille koituvaa hyötyä on arvioitava, jos antibiootteja aiotaan antaa raskauden aikana.
<p>Käyttö maksan vajaatoiminnassa</p>	<p>Kefuroksiimin farmakokinetiikka ei muutu kirroosipotilailla, joilla ei ole vesivatsaa. Kefuroksiimi sopiikin siksi erityisen hyvin akuuttien infektioiden hoitoon sairaalassa sekä kirroosipotilaille, joilla ei ole vesivatsaa, ilman annosmuutosta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kyllä; valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 on seuraava Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöä koskeva erityismaininta: Kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan. - Kyllä; valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 on mainittu seuraavat Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja 1,5 g -valmisteiden käyttöä koskevat tiedot: Yleisimmät

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		haittavaikutukset ovat neutropenia, eosinofilia ja ohimenevä maksaentsyymi- tai bilirubiiniarvojen kohoaminen, erityisesti potilailla, joilla on jokin maksasairaus, mutta viitteitä maksavaurioista ei ole havaittu. - Kyllä; potilaan sairaushistorian huolellinen arviointi ennen hoidon aloitusta on erittäin suositeltavaa.

Tärkeät mahdolliset riskit

Ei oleellinen. Tälle valmisteelle ei ole tunnistettu tärkeitä mahdollisia riskejä.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen. Tämä on Cefuroxim B. Braun 750 mg- ja Cefuroxim B. Braun 1,5 g -valmisteiden ensimmäinen riskienhallintasuunnitelma.