

Cefuroxim B. Braun 750 mg och Cefuroxim B. Braun 1,5 g pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

25.2.2014, Version 3.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2: Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1: Information om sjukdomsförekomst

Cefuroxim B. Braun 750 mg och Cefuroxim B. Braun 1,5 g är avsett för behandling av bakteriella infektioner i lungor eller bröstorg (sambandsförvärd lunginflammation och akut försämring av kronisk bronkit), urinvägar (t.ex. komplicerade urinvägsinfektioner), hud och mjukdelar eller buk. Läkemedlen kan även användas för att förebygga infektioner i samband med operationer.

Infektioner i lungorna eller bröstkorgen

Samhällsförvärd lunginflammation är en vanlig sjukdom som kan vara allvarlig. Den är förknippad med avsevärd sjuklighet och dödlighet, särskilt hos högriskpatienter såsom äldre personer. Den totala frekvensen av samhällsförvärd lunginflammation hos vuxna är cirka 5,16–6,11 fall per 1 000 personer per år och frekvensen ökar med åldern. Säsongsvariation förekommer med fler fall under vintermånaderna och frekvensen av lunginflammation är högre för män än för kvinnor (Marrie 2012).

Baserat på data insamlade i USA diagnostiserades cirka 4 % av populationen med kronisk bronkit, men denna statistik underskattar eventuellt prevalensen av kronisk obstruktiv lungsjukdom med så mycket som 50 %, eftersom många patienter inte rapporterar sina symtom och sjukdomen förblir odiagnostiserad (Fayyaz et al. 2011). I Tyskland uppskattas prevalensen (andelen sjuka inom befolkningen vid en viss tidpunkt) av kronisk bronkit till 10–15 % hos vuxna (Antwerpes 2012).

Komplicerade urinvägsinfektioner, även njurinfektion (pyelonefrit)

En komplicerad urinvägsinfektion är en urinvägsinfektion hos en patient med en anatomisk eller funktionell avvikelse i urin- och könsorgan, t.ex. hinder i urinledarna (förträngningar i urinledarna, förstorad prostata) eller ofullständig tömning av urinblåsan, hjälpmedel/apparatur såsom inneliggande kateter, stenter eller urologiska åtgärder eller metabola avvikelser såsom njursvikt. En förutsättning för mikrobiologisk identifiering av komplicerade urinvägsinfektioner är vanligen att det finns minst 10^8 kolonibildande enheter per liter (minst 10^5 kolonibildande enheter per ml). Urologiska inneliggande (*in situ*) hjälpmedel såsom inneliggande katetrar, stentar i urinledare och nefrostomikaterar, blir snabbt övertäckta av en biofilm. Andra riskgrupper är bl.a. män, gravida kvinnor, patienter med diabetes, patienter med nedsatt immunsystem och patienter med urinstenar. Andra riskfaktorer är operationer i urinvägarna och inläggning på sjukhus. Komplicerade urinvägsinfektioner förekommer hos både män och kvinnor och i alla åldersgrupper. (Nicolle et al. 2005, Neal 2008). Omkring 2 % av patienterna med urinvägsinfektion har en komplicerad infektion. Om faktorer som kan öka svårighetsgraden för en njurinfektion inkluderas är frekvensen av komplicerade infektioner cirka 8 % (Norrby 2012).

Hud- och mjukdelsinfektioner

Cirka 7–10 % av patienter inlagda på sjukhus har någon hud- och mjukdelsinfektion och de är mycket vanliga inom akutvården (Ki et al. 2008). Sedan slutdelen av 1990-talet har frekvensen av hud- och mjukdelsinfektioner ökat avsevärt, huvudsakligen på grund av en ökning av infektioner orsakade av resistent bakterier. *Staphylococcus aureus* är fortfarande den vanligaste isolerade sjukdomsalstrande organismen från hud- och mjukdelsinfektioner (May 2011).

Förebyggande av infektioner i bukhålan

Infektioner i bukhålan är fortfarande en av de största utmaningarna inom allmän kirurgi. Termen peritonit syftar på en inflammation i bukhinnan oavsett orsak, medan infektioner i bukhålan omfattar alla former av bakteriell peritonit, varansamling i bukhålan och infektioner i organ som befinner sig i bukhålan. Den faktiska förekomsten av sekundär bakteriell peritonit är svår att uppskatta men den orsakas främst av perforation av ihåliga organ (t.ex. tarmar) (Farthmann et al. 1998). Infektioner på operationsstället är de vanligaste sjukhusförvärvade infektionerna bland operationspatienter (Junker et al. 2012). Förekomsten av infektioner på operationsstället beror på ett flertal faktorer som t.ex. patientens tillstånd och graden av kontamination. I USA väntas en person som genomgår en stor operation löpa en 2 % risk för en infektion på operationsstället. Risken är avsevärt högre om personen genomgår en kolorektal operation - frekvensen av infektioner på operationsstället är för tillfället 5–30 % vid kolorektala operationer (Murray et al. 2010).

Lämpligheten av cefuroxim som antibiotisk profylax i samband med operationer har undersökts i flera studier. Data visar tydligt att cefuroxim är lämpligt för att undvika peritonit till följd av operationen.

VI.2.2: Sammanfattning av behandlingsnyttan

Infektioner i lungorna eller bröstkorgen

Även om orsakerna till lunginfektioner (såsom lunginflammation) varierar med geografisk region är bakterien *Streptococcus pneumoniae* den vanligaste orsaken till lunginflammation världen över. Dessa infektioner kan ha dödlig utgång. År 2005 inträffade över 60 000 dödsfall på grund av lunginflammation i USA. Dödligheten är högst hos patienter med samhällsförvärd lunginflammation som kräver sjukhusvård. Dödligheten inom 30 dagar är så hög som 23 procent hos dessa patienter. Med tanke på den åldrande befolkningen i många regioner runt om i världen förväntas bördan av samhällsförvärd lunginflammation öka (Marrie 2012). Inom läkemedelsgruppen cefalosporiner är cefuroxim ett väletablerat och viktigt läkemedel mot samhällsförvärd lunginflammation. Cefuroxim är mycket effektivt för behandling av infektioner orsakade av meticillin-känsliga *Staphylococcus aureus*-bakterier. Hos patienter med måttlig eller svår försämring av kronisk bronkit utan infektion orsakad av bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, utan lungområden som är permanent och onormalt vidgade (bronkutvidgning) och utan mekanisk ventilation rekommenderas enligt officiella riktlinjer (AWMF online 2005) injektion eller infusion med cefalosporiner som till exempel cefuroxim.

Komplicerade urinvägsinfektioner, även njurinfektion (pyelonefrit)

Urinvägsinfektioner är bland de vanligaste infektionssjukdomarna. Benämningen komplicerade urinvägsinfektioner används när urinvägsinfektionen inträffar hos en person med specifika anatomiska eller funktionella avvikelser i urinvägarna (t.ex. hinder eller ofullständig tömning av blåsan) och antas leda till en infektion som är svårare att behandla än en okomplicerad infektion (Brown et al. 2007). Enligt nuvarande riktlinjer är infusioner eller injektioner med en grupp av cefalosporiner där cefuroxim ingår mycket effektiva för behandling av komplicerade urinvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier såsom *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* eller *Proteus mirabilis* och grampositiva bakterier såsom stafylokocker och streptokocker (Grabe 2011).

Hud- och mjukdelsinfektioner och infektioner i buken

Under senare år har infektioner orsakade av resistent bakterier ökat, vilket har gjort behandling med antibakteriella läkemedel svårare. Särskilt vid hud- och mjukdelsinfektioner i huvud och händer är dock cefuroxim det rekommenderade empiriska förstahandsvalet vid misstänkta infektioner med *Haemophilus* och vid svåra infektioner (Ki et al. 2008).

Förebyggande av infektioner i bukhålan

Infektioner i bukhålan är fortfarande en av de största utmaningarna inom allmän kirurgi. Infektioner på operationsstället är förknippade med längre sjukhusvistelse, ökad dödsfallsrisk och minskad livskvalitet. I och med introduktionen av antibakteriella läkemedel för förebyggande av infektioner i samband med operationer har frekvensen av dessa infektioner minskat markant. Cefuroxim – ofta i kombination med ytterligare antibakteriella läkemedel – var effektivt mot ett flertal bakteriestammar och rekommenderas för förebyggande av infektioner i samband med ett flertal kirurgiska ingrepp (Junker et al. 2012, Gordillo et al. 2008). Vid milda till måttliga

infektioner i buken är kombinationsbehandling med cefuroxim att föredra framför andra behandlingar i enlighet med nationella riktlinjer (Solomkin et al. 2010).

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Cefuroxim är ett antibiotikum. Eftersom förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid ska hänsyn tas till eventuell ny officiell (lokal) information eller riktlinjer.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Nedanstående viktiga kända risker för Cefuroxim B. Braun 750 mg och Cefuroxim B. Braun 1,5 g beskrivs också närmare i produktresumén.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Överkänslighet	<p>Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos färre än 1 % av patienter behandlade med cefuroxim för injektion (USP) och inkluderar utslag (hos 1 av 125 patienter). Klåda och nässelutslag förekom hos färre än 1 av 250 patienter och liksom med andra cefalosporiner har sällsynta fall av anafylaxi, läkemedelsfeber, erythema multiforme, interstitiell nefrit, toxisk epidermal nekrolys, och Stevens-Johnsons syndrom också observerats (cefuroxim för injektion, USP).</p> <p>Överkänslighetsreaktioner i huden och feber observerades endast hos 26 (2,5 %) av totalt 1 057 patienter behandlade med cefuroxim i öppna och dubbelblinda kliniska prövningar¹. Reaktionen liknande serumsjuka (överkänslighetsreaktion av typ III) kan i sällsynta fall observeras efter flera antibiotikakurer. Detta har visat sig vara en riskfaktor och kan öka frekvensen av reaktioner liknande serumsjuka².</p> <p>Dubbelsidig njurbarksnekros utvecklades efter tillförsel av 7 doser cefuroxim under 4 behandlingsdagar. Den föreslagna mekanismen för njurbarksnekros är en överkänslighetsreaktion³. Dessutom orsakade cefuroxim en överkänslighetsreaktion som påminde om lymfom⁴.</p> <p><small>1. Nakagawa K.: Review: New antibiotics series I: Cefuroxime. <i>Jpn.J.Antibiot.</i> 1982; 35(2): 283-295.</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, genom att inte få Cefuroxim B. Braun 750 mg och Cefuroxim B. Braun 1,5 g. Förbudet mot behandling hos överkänsliga patienter beskrivs närmare i produktinformationen. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas.

	<p>2. <i>Baniasadi S., Fahimi F., Mansouri D.: Serum sickness-like reaction associated with cefuroxime and ceftriaxone. The Annals of Pharmacotherapy 2007; 41: 1318-1319.</i></p> <p>3. <i>Manley H.J., Bailie G.R., Eisele G.: Bilateral renal cortical necrosis associated with cefuroxime axetil. Clinical Nephrology 1998; 49(4): 268-270.</i></p> <p>4. <i>Saed S.A.M., Bazza M., Zaman M., Ryatt K.S.: Cefuroxime induced lymphomatoid hypersensitivity reaction. Postgrad.Med.J. 2000; 76: 577-579.</i></p>	
<p>Interaktioner med andra läkemedel (furosemid, aminoglykosider, probenecid)</p>	<p>Samtidig behandling med furosemid försämrade inte njurfunktionen. I två studier sågs inga tecken på njurtoxicitet^{1,2}. Njurfunktionen förblev oförändrad och ingen ändring observerades i urinsedimentet. Cefuroxim förefaller vara ett säkert läkemedel även hos patienter med kronisk njursvikt och furosemidbehandling om en lämplig dosminskning görs¹. För närvarande finns ett fall av toxisk epidermal nekrolis beskrivet. Det utvecklades 18 dagar efter behandlingsstart med cefuroximaxetil mot urinvägsinfektion hos en 73-årig kvinna med kronisk njursvikt (ingen tidigare allergisk benägenhet). Eftersom patienten även tog furosemid mot kronisk njursvikt kunde man anta att det fanns en ogynnsam interaktion mellan de två läkemedlen. Därför är det nödvändigt att vara medveten om möjliga läkemedelsinteraktioner, särskilt vid behandling av sjukdomar som innebär ändrad farmakokinetik såsom vid kronisk njursvikt³.</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</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g nämns följande särskilda varning i produktresumén: Cefalosporinantibiotika i hög dos ska ges med försiktighet till patienter som erhåller samtidig behandling med potenta diuretika som t.ex. furosemid eller med aminoglykosider. Nedsatt njurfunktion har rapporterats vid användning av dessa kombinationer. Njurfunktionen ska övervakas hos äldre och personer med känd befintlig nedsatt njurfunktion. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas, med särskild hänsyn till läkemedel som patienten fått. - Ja, hos patienter med njursvikt rekommenderas frekvent övervakning av det kliniska tillståndet.

	with cefuroxime. Acta Dermatovenerol. Croat. 2008; 16(3). 133-137.	
Överväxt av icke-känsliga mikroorganismer	<p>Förekomsten av infektioner orsakade av ett flertal bakteriestammar som är resistenta mot penicillin och andra antimikrobiella ämnen (såsom isolat av <i>Streptococcus pneumoniae</i>) har ökat i en alarmerande takt runtom i världen under de två senaste årtiondena. Den klonala spridningen av icke-känsliga stammar från land till land och kontinent till kontinent är mycket oroväckande.</p> <p>Plasmidmedierade AmpC-betalaktamaser utgör ett nytt hot. Korsresistens mellan cefuroxim och ett flertal andra betalaktamantibiotika (såsom amoxicillin, meticillin, penicillin och ampicillin) och ciprofloxacin och cefodoxin kan även inträffa.</p> <p>Bakterier kan producera enzymer som kallas betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL). Dessa enzymer gör bakterierna resistenta mot cefalosporiner som t.ex. cefuroxim, cefotaxim och ceftazidim, som är de mest använda antibiotikapreparaten på många sjukhus (Storbritanniens hälsoskyddsmyndighet HPA 2012). Cefuroximresistens hos <i>S. pneumoniae</i> och <i>H. influenzae</i> kan uppstå på grund av förändringar i penicillinbindande proteiner. Hos <i>Enterobacteriaceae</i> kan resistens mot cefuroxim uppstå genom ett flertal mekanismer ensamma eller i kombination, inklusive produktion av vissa betalaktamaser (bl.a. ESBL, AmpC), porinförlust och ändring av effluxpumpar (EUCAST Cefuroxime 2010).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, följande särskilda rekommendation nämns i produktresumén: Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel. Innan behandling påbörjas ska det fastställas om patienten tidigare har haft svåra överkänslighetsreaktioner mot cefuroxim, andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotika. Försiktighet ska iakttas om cefuroxim ges till patienter som tidigare har haft icke-svåra överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamantibiotika. - Ja, det välkänt att för säker användning av antibiotika ska en känslighetsbestämning göras före behandlingsstart för att identifiera känsliga bakteriestammar.
Påverkan på diagnostiska tester Kopparreduktionstest Ferricyanidtest	<p>Det har förekommit enstaka rapporter om sänkt hemoglobin eller positivt Coombs test. Ett Coombs test utfördes på 92 patienter före och under eller efter behandling – 3 blev positiva¹.</p> <p>1: Harding S. M.: Cefuroxime:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g nämns följande särskilda varningar i produktresumén: Användning av cefuroxim kan leda till ett positivt Coombs test vilket kan interferera vid korstestning av blod (se avsnitt 4.8). Viss påverkan på

	Therapeutic success – clinical experience. Schweiz Rundschau Med. (Praxis) 1980; 69: 729-741.	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 hexokinasmetoden användas för att fastställa glukosnivåer i blod/plasma hos patienter som erhåller cefuroximnatrium.
Minskat antal vita blodkroppar (leukopeni/neutropeni)	Totalt har 753 användare av cefuroximaxetil undersökts enligt rapporter från USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet. Bland dem har 22 patienter (2,92 %) neutropeni. Neutropeni (< 1 500/mm ³) observerades även hos 18 % av 28 barn som behandlades med cefuroxim under längre tid än 5 dagar ¹ . 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.	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g ges följande särskilda råd i avsnitt 4.8 i produktresumén: De vanligaste biverkningarna är neutropeni, eosinofili, övergående stegring av leverenzymerna eller bilirubin, särskilt hos patienter med leversjukdom, men det finns inget tecken på skada på levern. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas. - Ja, frekvent övervakning av det kliniska tillståndet är nödvändig, särskilt bör lämpliga hematologitester göras på sjukhuspatienter.
Hemolytisk anemi	Läkemedelsinducerad hemolytisk anemi har i sällsynta fall observerats. Läkemedelsinducerad hemolytisk anemi är en överkänslighetsreaktion och den vanligaste omnämnda orsaken har varit användning av andra och tredje generationens cefalosporinantibiotika.	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g ges följande särskilda råd i avsnitt 4.8 i produktresumén: 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. - Ja, frekvent övervakning av det kliniska tillståndet är nödvändig, särskilt bör lämpliga hematologitester göras på sjukhuspatienter.
Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)	Läkemedelsinducerad trombocytopeni är en relativt vanlig klinisk störning. Läkemedelsinducerad trombocytopeni kan baserat på tidigare intag eller injektion av läkemedel och laboratoriefynd särskiljas från idiopatisk trombocytopenisk purpura (en blödningsstörning orsakad av trombocytopeni utan samband med systemisk	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g anges trombocytopeni i avsnitt 4.8 i produktresumén. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas. - Ja, frekvent övervakning av det kliniska tillståndet är nödvändig för snabb identifiering och eliminering av det trombocytopeniframkallande

	<p>sjukdom). Läkemedelsinducerad trombocytopeni kan vara en följd av minskad produktion av blodplättar (benmärgssuppression) eller accelererad nedbrytning av blodplättar (särskilt immunmedierad nedbrytning). Emellertid har läkemedelsinducerad trombocytopeni endast observerats i mycket sällsynta fall i samband med cefuroximbehandling.</p>	<p>ämnet innan kliniskt signifikant blödning, eller i fråga om heparin, trombos inträffar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ja, frekvent övervakning av det kliniska tillståndet är nödvändig, särskilt bör lämpliga hematologitester göras på sjukhuspatienter.
Njurinflammation (interstitiell nefrit)	<p>Interstitiell nefrit kallas även för kemiskt inducerad nefrit. Den kan i sällsynta fall observeras efter tillförelse av antibiotika såsom cefuroxim som ett resultat av en överkänslighetsreaktion mot antibiotikumet.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g anges biverkningen i avsnitt 4.8 i produktresumén. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas. Patienter med känd överkänslighet mot något läkemedel ska övervakas frekvent och lämpliga laborietester ska utföras.
Inflammation i hudens blodkärl (kutan vaskulit)	<p>Antibiotika, särskilt betalaktamer, är de vanligaste läkemedlen som rapporterats orsaka inflammation i hudens blodkärl. Läkemedel kan fungera som haptener och aktivera immunförsvaret. Det är en typ av överkänslighetsreaktion begränsad till huden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g anges biverkningen i avsnitt 4.8 i produktresumén. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas. Patienter med känd överkänslighet mot något läkemedel ska övervakas frekvent och lämpliga laborietester ska utföras.
Erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, angioneurotiskt ödem	<p>Vissa forskare anser att erythema multiforme ingår i ett sjukdomsspektrum som (ordnat enligt svårighetsgrad) inkluderar erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom). Alla dessa tre hudsjukdomar är mycket sällsynta överkänslighetskomplikationer till användning av läkemedel. Erythema multiforme är ett utpräglat hudutslag som ser ut som runda måltavlor med ett mörkare centrum. Den lindrigare formen är en akut och självbegränsande sjukdom som påverkar huden, men som påverkar slemhinnorna endast i liten grad eller inte alls. Den svårare formen innefattar både hud och slemhinnor i större grad och är ett</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g anges biverkningarna i avsnitt 4.8 i produktresumén. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas. - Ja, dessa biverkningar utvecklas vanligen inom den första veckan av antibiotikabehandling. Noggrann övervakning av patientens hälsotillstånd möjliggör tidig upptäckt av symtom på svåra allergiska reaktioner.

	<p>potentiellt livshotande tillstånd.</p> <p>Den uppskattade frekvensen för Stevens-Johnsons syndrom är 1–2 fall per miljon invånare per år och för Lyells syndrom 0,4-1,2 fall per miljon invånare per år. Stevens-Johnsons syndrom och Lyells syndrom har rapporterats i samband med användning av över 200 läkemedel.</p>	
Övergående stegring av leverenzymmer, övergående stegring av bilirubin	<p>De flesta fall av läkemedelsinducerad levertoxicitet är idiosynkratiska och uppkommer via immunologisk reaktion eller som svar på närvaro av levertoxiska metaboliter. Med undantag av trovafloxacin och telitromycin är frekvensen för levertoxicitet globalt låg men varierande (5 fall per 100 000 användare). Aktuella data visar ett genetiskt samband med svår läkemedelsinducerad leverskada.</p> <p>Antibiotikainducerad levertoxicitet kan ofta upptäckas tidigt genom förhöjda serumvärden av alaninaminotransferas (ALAT) med en tvådubbel överskridning av den övre normalgränsen. Kliniskt signifikanta stegringar av ALAT åtföljda av gulsot (bilirubinvärdet minst två gånger högre än den övre normalgränsen) talar för en sämre prognos jämfört med enbart förhöjt ALAT. Kombinationen av hepatocellulär skada (ALAT mer än tre gånger den övre normalgränsen) och gulsot (bilirubin mer än två gånger den övre normalgränsen) är förknippad med en dödlighet om cirka 10 %.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g beskrivs biverkningarna i avsnitt 4.8 i produktresumén: De vanligaste biverkningarna är neutropeni, eosinofili, övergående stegring av leverenzymmer eller bilirubin, särskilt hos patienter med leversjukdom, men det finns inget tecken på skada på levern. Övergående stegringar av leverenzymmer eller bilirubin i serum har observerats och är vanligen reversibla. - Ja, riskpatienter är främst de som har haft tidigare levertoxiska reaktioner på antibiotika, äldre patienter eller patienter med nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas det starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas. - Ja, frekvent övervakning av det kliniska tillståndet och lämpliga laborietester behövs hos patienter med tidigare överkänslighetsreaktioner mot läkemedel eller nedsatt leverfunktion. Förhöjda leverenzymmer kan upptäckas med rutinanalyser av blod. Om förhöjda leverenzymmer upptäcks ska läkaren fastställa en specifik orsak för förhöjningen genom granskning av patientens läkemedelsbehandlingar, tecken och symtom samt med hjälp av andra tester och åtgärder.

Information som saknas

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Användning vid graviditet och amning	Cefuroxim passerar placenta och utsöndras snabbt i fostervatten. Terapeutiska koncentrationer av cefuroxim förekom i navelsträngsblod upp till åtta timmar efter	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g nämns följande särskilda varningar i avsnitt 4.6 i produktresumén: Det finns begränsat med uppgifter från användning av cefuroxim hos

	<p>injektion. Det lämpar sig därför mycket väl för behandling av vissa hotande eller konstaterade infektioner inuti livmodern^{1, 2}. Cefuroxim passerar över i bröstmjolk. Alla biverkningar var lindriga och självbegränsande och krävde inte avbruten amning³. Data från Berkovitch et al. 2000⁴ tyder på att exponering för cefuroxim under de tre första graviditetsmånaderna troligen inte ökar risken för missbildningar eller missfall.</p> <p>1: Bergogne-Berezin E., Pierre J., Rouvillois J.L., Dumez Y.: Placental transfer of cefuroxime in late pregnancy. <i>Drugs Exptl.Clin.Res.</i> 1981; 7(4): 465-469. 2: Philipson A., Stiernstedt G.: Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. <i>Am.J.Obstet.Gynecol.</i> 1982; 142(7): 823-828. 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. <i>The Drug Monit.</i> 2005; 27(4): 499-502. 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. <i>Br.J.Clin.Pharmacol.</i> 2000; 50: 161-165.</p>	<p>gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Cefuroxim ska förskrivas till gravida kvinnor endast om fördelen överväger risken. 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. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med cefuroxim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas. En analys av risker/fördelar för modern och det ofödda barnet är nödvändig om antibiotika ska ges under graviditet.
<p>Användning vid nedsatt leverfunktion</p>	<p>De farmakokinetiska egenskaperna hos cefuroxim påverkas inte hos cirrospatienter utan vätska i buken. Därför är detta antibiotikum särskilt lämpligt för behandling av akuta infektioner på sjukhus och även för cirrospatienter utan vätska i buken utan att dosen ändras.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g nämns följande särskilda rekommendation i avsnitt 4.2 i produktresumén: Cefuroxim elimineras främst via njurarna. Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka farmakokinetiken för cefuroxim. - Ja, för Cefuroxim 750 mg och 1,5 g ges följande information i avsnitt 4.8 i produktresumén: De vanligaste biverkningarna är neutropeni, eosinofili, övergående stegring av leverenzymmer eller bilirubin, särskilt hos patienter med leversjukdom, men det finns inget tecken på skada på levern. - Ja, det rekommenderas starkt att varje patients sjukdomshistoria utvärderas noggrant innan behandling påbörjas.

Viktiga eventuella risker

Ej relevant. Inga viktiga eventuella risker har identifierats för denna produkt.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Cefuroxim B. Braun 750 mg och Cefuroxim B. Braun 1,5 g kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant. Detta är den första riskhanteringsplanen för Cefuroxim B. Braun 750 mg och Cefuroxim B. Braun 1,5 g.