

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefuroxim Kabi, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Cefuroxim Kabi, 1500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefuroxim Kabi, 750 mg

Każda fiolka zawiera 750 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) w postaci cefuroksymu sodowego (789 mg).

Cefuroxim Kabi, 1500 mg

Każda fiolka zawiera 1500 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) w postaci cefuroksymu sodowego (1578 mg).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Cefuroxim Kabi, 750 mg: każda fiolka zawiera 40,63 mg sodu.

Cefuroxim Kabi, 1500 mg: każda fiolka zawiera 81,26 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (proszek do wstrzykiwań lub infuzji)
Proszek o barwie od białej do kremowej

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefuroxim Kabi jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u pacjentów dorosłych i dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Zakażenia tkanek miękkich: zapalenie skóry i tkanki podskórnej, róża oraz zakażenia ran.
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej (patrz punkt 4.4).
- Zapobieganie zakażeniom po operacjach w obrębie przewodu pokarmowego (również przełyku), ortopedycznych, układu sercowo-naczyniowego i ginekologicznych (również po cesarskim cięciu).

W leczeniu i zapobieganiu zakażeniom, w których ryzyko wystąpienia bakterii beztlenowych jest bardzo duże, cefuroksym należy podawać wraz z dodatkowymi, odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabela 1. Pacjenci dorośli i dzieci ≥ 40 kg

Wskazanie	Dawkowanie
Pozaszpitalne zapalenie płuc i zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	750 mg co 8 godzin (dożylnie lub domięśniowo)
Zakażenia tkanek miękkich: zapalenie skóry i tkanki podskórnej, róża oraz zakażenia ran	
Zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	1,5 g co 8 godzin (dożylnie lub domięśniowo)
Ciężkie zakażenia	750 mg co 6 godzin (dożylnie) 1,5 g co 8 godzin (dożylnie)
Zapobiegawczo w chirurgii przewodu pokarmowego, w operacjach ginekologicznych (również w cesarskim cięciu) i ortopedycznych	1,5 g podczas wprowadzania do znieczulenia. Dawkę można uzupełnić po 8 i 16 godzinach dwiema dawkami 750 mg (domięśniowo).
Zapobiegawczo w chirurgii układu sercowo-naczyniowego i przelyku	1,5 g podczas wprowadzania do znieczulenia, następnie 750 mg (domięśniowo) co 8 godzin przez następne 24 godziny

Tabela 2. Dzieci < 40 kg

	Niemowlęta w wieku > 3 tygodni i dzieci o masie ciała < 40 kg	Niemowlęta (od urodzenia do 3 tygodni)
Pozaszpitalne zapalenie płuc	30 do 100 mg/kg mc. na dobę (dożylnie) podane w 3 lub 4 dawkach podzielonych, dawka 60 mg/kg mc. na dobę jest wystarczająca w większości zakażeń	30 do 100 mg/kg mc. na dobę (dożylnie) podane w 2 lub 3 dawkach podzielonych (patrz punkt 5.2)
Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek		
Zakażenia tkanek miękkich: zapalenie skóry i tkanki podskórnej, róża oraz zakażenia ran		
Zakażenia w obrębie jamy brzusznej		

Zaburzenia czynności nerek

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego, tak samo jak podczas leczenia innymi podobnymi antybiotykami, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cefuroxim Kabi, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie.

Tabela 3. Zalecane dawki produktu leczniczego Cefuroxim Kabi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	$T_{1/2}$ [godziny]	Dawka [mg]
> 20 mL/min/1,73 m ²	1,7-2,6	nie jest konieczne zmniejszenie standardowej dawki (750 mg do 1,5 g trzy razy na dobę)
10-20 mL/min/1,73 m ²	4,3-6,5	750 mg dwa razy na dobę
< 10 mL/min/1,73 m ²	14,8-22,3	750 mg raz na dobę
Pacjenci hemodializowani	3,75	kolejną dawkę 750 mg należy podać dożylnie lub domięśniowo po zakończeniu każdej dializy; jako uzupełnienie podawania pozajelitowego, cefuroksym sodowy może być dodany do płynu do dializy otrzewnowej (zazwyczaj 250 mg na każde 2 litry płynu do dializy)

Pacjenci z niewydolnością nerek poddawani ciągłej tętniczo-żylniej hemodializie (CAVH) lub wysokoprzepływowej hemofiltracji (HF) na oddziałach intensywnej terapii	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dwa razy na dobę; w przypadku niskoprzepływowej hemofiltracji należy stosować dawkowanie zalecane w zaburzeniach czynności nerek
--	-----------------------------	---

Zaburzenia czynności wątroby

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego uważa się, że występowanie zaburzeń czynności wątroby nie ma wpływu na farmakokinetykę cefuroksymu.

Sposób podawania

Cefuroxim Kabi należy podawać we wstrzyknięciach dożylnych trwających od 3 do 5 minut, bezpośrednio do żyły lub w kroplówce, lub w ciągłej infuzji, trwającej od 30 do 60 minut, albo w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym.

Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać głęboko w stosunkowo duże mięśnie. Nie należy wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 750 mg. Dawki większe niż 1,5 g należy podawać dożylnie. Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem - patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefuroksym lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona wcześniej nadwrażliwość na antybiotyki cefalosporynowe.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy) w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, sporadycznie zakończonych zgonem. Donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, która może doprowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa (ostrego alergicznego skurczu tętnic wieńcowych, mogącego spowodować zawał mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać leczenie cefuroksymem i podjąć odpowiednie działania ratunkowe.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta nie występowały w przeszłości ciężkie reakcje nadwrażliwości na cefuroksym, inne cefalosporyny lub jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność, jeśli cefuroksym podaje się pacjentowi, u którego wcześniej występowała lekka lub umiarkowana nadwrażliwość na inne antybiotyki beta-laktamowe.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARS, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku z leczeniem cefuroksymem notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), które mogą zagrażać życiu bądź prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Przepisując produkt leczniczy należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie obserwować reakcje skórne. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na wystąpienie tych reakcji, należy bezzwłocznie odstawić cefuroksym

i rozważyć wdrożenie alternatywnego sposobu leczenia. Jeśli po zastosowaniu cefuroksymu u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS, nigdy u tego pacjenta nie należy wznawiać leczenia cefuroksymem.

Jednoczesne stosowanie z silnymi lekami moczopędnymi lub antybiotykami aminoglikozydowymi

Należy zachować ostrożność stosując antybiotyki cefalosporynowe w dużych dawkach jednocześnie z silnymi lekami moczopędnymi, takimi jak furosemid lub z antybiotykami aminoglikozydowymi. Notowano zaburzenia czynności nerek podczas stosowania tych leków w skojarzeniu. U pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów, u których w przeszłości występowały zaburzenia czynności nerek, należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.2).

Nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych

Stosowanie cefuroksymu może powodować nadmierny wzrost *Candida*. Przedłużone stosowanie cefuroksymu może również powodować nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych (np. *Enterococcus* i *Clostridium difficile*), na skutek czego może być konieczne przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia cefuroksymem odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych. Może ono mieć przebieg od postaci lekkiej do zagrażającej życiu. To rozpoznanie należy wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką, która wystąpiła podczas lub po zakończeniu stosowania cefuroksymu (patrz pkt. 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia cefuroksymem oraz zastosowanie leczenia właściwego przeciwko *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Ze względu na spektrum działania, nie należy stosować cefuroksymu w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-ujemne bakterie niefermentujące (patrz punkt 5.1).

Wpływ na testy diagnostyczne

Wystąpienie dodatniego wyniku testu Coombs'a, związanego ze stosowaniem cefuroksymu, może zaburzać wyniki prób krzyżowych (patrz punkt 4.8).

Można zaobserwować nieznaczne oddziaływanie z metodami opartymi na redukcji związków miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest). Jednakże, nie powinno to prowadzić do fałszywie dodatnich wyników, jakie mogą występować podczas stosowania innych cefalosporyn.

Mogą występować fałszywie ujemne wyniki testu z cyjanożelazianami, dlatego do oznaczania stężenia glukozy we krwi i (lub) osoczu u pacjentów leczonych cefuroksymem sodowym zaleca się stosowanie metod z użyciem oksydazy glukozowej lub z użyciem heksokinazy.

Ważne informacje o substancjach pomocniczych

Cefuroxim Kabi, 750 mg: produkt leczniczy zawiera 40,63 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Cefuroxim Kabi, 1500 mg: produkt leczniczy zawiera 81,26 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 4,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Podanie do przedniej komory oka i zaburzenia oka

Cefuroxim Kabi nie jest przeznaczony do podania do przedniej komory oka. Pojedyncze przypadki oraz grupy działań niepożądanych dotyczących oczu zgłaszano po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami podaniu do przedniej komory oka cefuroksymu sodowego z fiolek zatwierdzonych do podawania dożylnego lub domięśniowego. Działania te obejmowały obrzęk płamki żółtej, obrzęk

siatkówki, odwarstwienie siatkówki, toksyczne uszkodzenie siatkówki, zaburzenie widzenia, zmniejszoną ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, zmętnienie rogówki oraz obrzęk rogówki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cefuroksym jest wydalany w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie probenecydu. Jednoczesne zastosowanie probenecydu wydłuża wydalanie antybiotyku i zwiększa maksymalne stężenie w surowicy.

Leki potencjalnie nefrotoksyczne i diuretyki pętlowe

Należy zachować ostrożność podczas leczenia dużymi dawkami cefalosporyn u pacjentów przyjmujących silnie działające leki moczopędne (takie jak furosemid) albo leki potencjalnie nefrotoksyczne (takie jak antybiotyki aminoglikozydowe), ponieważ nie można wykluczyć zaburzeń czynności nerek w wyniku stosowania takich połączeń produktów leczniczych.

Inne interakcje

Określanie stężenia glukozy we krwi i (lub) osoczu: patrz punkt 4.4.

Jednoczesne stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może powodować zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio – INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane o stosowaniu cefuroksymu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Cefuroxim Kabi można przepisać kobiecie w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają ryzyko.

Wykazano, że cefuroksym przenika przez łożysko i uzyskuje terapeutyczne stężenia w płynie owodniowym i we krwi pępowinowej po podaniu matce drogą domięśniową lub dożylną.

Karmienie piersią

Cefuroksym w niewielkich ilościach przenika do mleka ludzkiego. Nie jest spodziewane wystąpienie działań niepożądanych podczas stosowania dawek terapeutycznych, jednak nie można wykluczyć ryzyka biegunki i grzybiczego zakażenia błon śluzowych. W związku z tym należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać (wstrzymać) leczenie cefuroksymem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu cefuroksymu sodu na płodność u ludzi. Badania nad rozrodczością u zwierząt wykazały brak wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem cefuroksymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak biorąc pod uwagę znane działania niepożądane, jest mało prawdopodobne, aby cefuroksym miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są neutropenia, eozynofilia, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub zwiększenie stężenia bilirubiny, szczególnie u pacjentów

z wcześniej zdiagnozowaną chorobą wątroby, jednak nie ma dowodów szkodliwego działania na wątrobę ani reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Kategorie częstości przypisane do poniższych działań niepożądanych są przybliżone, ponieważ dla większości działań niepożądanych nie są dostępne odpowiednie dane do wyliczenia częstości ich występowania. Ponadto częstość występowania działań niepożądanych kojarzonych z cefuroksymem sodowym może zmieniać się w zależności od wskazania do stosowania.

Dane z badań klinicznych zostały użyte do określenia częstości od bardzo często do rzadko występujących działań niepożądanych. Częstości występowania wszystkich innych działań niepożądanych (tj. tych, które występują rzadziej niż 1/10 000) zostały w większości określone na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i odzwierciedlają raczej częstość ich zgłaszania niż rzeczywistą częstość występowania.

Działania niepożądane związane z leczeniem, wszystkich kategorii, są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, częstości oraz stopnia ciężkości. Zastosowano następujące zasady przedstawiania częstości występowania: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$ i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>			nadmierny wzrost <i>Candida</i> , nadmierny wzrost <i>Clostridium difficile</i>
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	neutropenia, eozynofilia, zmniejszone stężenie hemoglobiny	leukopenia, dodatni wynik testu Coombs'a	małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>			gorączka polekowa, śródmiąższowe zapalenie nerek, anafilaksja, zapalenie naczyń skóry
<u>Zaburzenia serca</u>			zespół Kounisa
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>		zaburzenia żołądkowo-jelitowe	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		wysypka skórna, pokrzywka i świąd	rumień wielopostaciowy, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka i zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>			zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.4)

<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból i zakrzepowe zapalenie żył		
<p><i>Opis wybranych działań niepożądanych</i></p> <p>Cefalosporyny, jako grupa leków, wykazują skłonność do przylegania do powierzchni błon komórkowych krwinek czerwonych i reagowania z przeciwciałami skierowanymi przeciwko lekowi, powodując wystąpienie dodatniego wyniku testu Coombs'a (który może zaburzać próbę krzyżową krwi) i bardzo rzadko niedokrwistość hemolityczną.</p> <p>Zaobserwowano przemijające, zazwyczaj odwracalne, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.</p> <p>Ból w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego jest bardziej prawdopodobny po podaniu większych dawek. Jednak jest mało prawdopodobne, że leczenie będzie przerwane z tego powodu.</p>			

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania cefuroksymu sodowego u dzieci jest zgodny z profilem u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do następstw neurologicznych, w tym do encefalopatii, drgawek i śpiączki. Objawy przedawkowania mogą wystąpić, jeśli dawki nie są odpowiednio zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenie cefuroksymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości ogólne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny drugiej generacji, kod ATC: J01DC02.

Mechanizm działania

Cefuroksym hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii, po połączeniu się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. penicillin binding proteins – PBP). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i do jej obumarcia.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na cefuroksym może wynikać z jednego lub kilku następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy, w tym (ale nie wyłącznie) beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub podlegać trwałej derepresji u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny (PBP) do cefuroksymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, która ogranicza dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicyliny u bakterii Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy usuwające lek z komórki.

Oczekuje się, że bakterie, które uzyskały oporność na inne cefalosporyny do wstrzykiwań będą odporne na cefuroksym. W zależności od mechanizmu oporności bakterie, które uzyskały oporność na penicyliny, mogą wykazywać obniżoną wrażliwość lub oporność na cefuroksym.

Stężenia graniczne cefuroksymu sodowego

Wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) (2016-01-01, wersja 6.0) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczenia Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) są następujące:

Drobnoustrój	Stężenia graniczne [mg/l]	
	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8 ²
<i>Staphylococcus</i> spp.	_ ³	_ ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C i G	- ⁴	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> grupa viridans	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem	≤4	>8

¹ Stężenia graniczne cefalosporyn dla *Enterobacteriaceae* uwzględniają wszystkie klinicznie istotne mechanizmy oporności (w tym wytwarzanie ESBL i plazmidowej AmpC). Stosując powyższe kryteria, niektóre izolaty wytwarzające beta-laktamazy można uznać za wrażliwe lub średniowrażliwe na cefalosporyny 3. i 4. generacji i tak należy je określać, niezależnie od tego czy wytwarzają ESBL, czy nie. Wykrywanie i określanie ESBL zaleca się w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem zdrowia publicznego i zakażeń.

² Stężenia graniczne oparte są na leczeniu dużymi dawkami 1,5 g trzy razy na dobę i odnoszą się tylko do *E. coli*, *Klebsiella* spp. i *P. mirabilis*.

³ O wrażliwości gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę, z wyjątkiem cefiksymu, ceftazydymu, ceftibutenu i ceftolozanu-tazobaktamu, dla których nie ustalono stężeń granicznych i nie należy ich stosować w zakażeniach gronkowcami. Niektóre szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę są wrażliwe na ceftarolinę i ceftobiprol.

⁴ O wrażliwość paciorkowców grup A, B, C i G na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na benzylopenicylinę.

Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Wskazane jest uzyskanie miejscowej informacji dotyczącej oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć rady specjalistów, szczególnie wtedy, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność produktu leczniczego jest wątpliwa co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Cefuroksym *in vitro* działa zwykle na następujące drobnoustroje.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę) [§] <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Drobnoustroje, u których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupa viridans)
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter spp.</i> (wyłączając <i>C. freundii</i>) <i>Enterobacter spp.</i> (wyłączając <i>E. aerogenes</i> i <i>E. cloacae</i>) <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (wyłączając <i>P. penneri</i> i <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Drobnoustroje o oporności naturalnej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Inne</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

[§] Wszystkie *S. aureus* odporne na metycylinę są odporne na cefuroksym.

In vitro cefuroksym sodowy w skojarzeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi wykazywał co najmniej działanie sumaryczne, a czasami były dowody na działanie synergiczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym cefuroksymu zdrowym ochotnikom średnie maksymalne stężenia w surowicy wynosiły od 27 do 35 µg/mL po dawce 750 mg, a od 33 do 40 µg/mL po dawce 1000 mg i występowały w ciągu 30 do 60 minut po podaniu. Po dożylnym podaniu dawek 750 i 1500 mg stężenia w surowicy po 15 minutach wynosiły odpowiednio 50 i 100 µg/mL.

Wartości AUC i C_{max} wzrastają liniowo wraz ze zwiększaniem dawki po pojedynczym podaniu od 250 do 1000 mg domięśniowo i dożylnie. Nie było dowodów na kumulowanie się cefuroksymu w surowicy u zdrowych ochotników po wielokrotnym dożylnym podawaniu dawek 1500 mg co 8 godzin.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami określono na 33 do 50%, w zależności od zastosowanej metodologii. Średnia objętość dystrybucji wynosi od 9,3 do 15,8 l/1,73 m² po domięśniowym lub dożylnym podaniu dawki od 250 do 1000 mg. Stężenia cefuroksymu większe niż minimalne stężenia hamujące dla powszechnie występujących bakterii mogą zostać osiągnięte w migdałkach, tkance zatok przynosowych, błonie śluzowej oskrzeli, kościach, płynie opłucnowym, płynie stawowym, płynie maziowym, płynie śródmiąższowym, żółci, płwocinie i ciele szklistym. Cefuroksym przenika przez barierę krew-mózg, jeśli występuje stan zapalny opon mózgowych.

Metabolizm

Cefuroksym nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Cefuroksym jest wydalany w postaci niezmienionej w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Okres półtrwania w surowicy po wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym wynosi w przybliżeniu 70 minut. Po 24 godzinach od podania dochodzi do niemal całkowitego (85-90%) odzyskania niezmienionego cefuroksymu z moczu. Większość cefuroksymu jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin. Średni klirens nerkowy wynosi od 114 do 170 mL/min/1,73 m² po podaniu domięśniowym lub dożylnym w zakresie dawek od 250 do 1000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce cefuroksymu u kobiet i mężczyzn po podaniu dożylnym w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu 1000 mg cefuroksymu sodowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym wchłanianie, dystrybucja i wydalanie cefuroksymu u pacjentów w podeszłym wieku są podobne, jak u młodszych pacjentów ze zrównoważoną wydolnością nerek. Z uwagi na to, że występowanie zmniejszonej wydolności nerek jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku, należy uważnie dobierać dawkę cefuroksymu i może być przydatne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Wykazano, że okres półtrwania cefuroksymu w surowicy u noworodków był znacznie wydłużony, w zależności od wieku ciążowego. Jednakże u starszych niemowląt (w wieku powyżej 3 tygodni) i u dzieci okres półtrwania w surowicy wynosi od 60 do 90 minut i jest podobny do obserwowanego u dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego, tak samo jak w przypadku podobnych antybiotyków, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek (tj. $Cl_{cr} < 20$ mL/min) zalecane jest zmniejszenie dawki cefuroksymu, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie (patrz punkt 4.2). Cefuroksym jest skutecznie usuwany podczas hemodializy i dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki i dlatego uważa się, że występowanie zaburzeń czynności wątroby nie ma wpływu na farmakokinetykę cefuroksymu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Dla cefalosporyn wykazano, że najważniejszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, powiązany ze skutecznością *in vivo*, jest wyrażona procentowo część odstępu między dawkami (%T), w której stężenie niezwiązanego produktu leczniczego pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) cefuroksymu dla docelowego gatunku bakterii (tj. %T > MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie wykonywano badań karcynogenności, jednak nie ma dowodów świadczących o potencjale rakotwórczym.

Różne cefalosporyny hamują działanie gamma-glutamylotranspeptydazy w moczu szczurów, jednak w przypadku cefuroksymu to hamowanie jest słabsze. Może to mieć znaczenie w zakłócaniu klinicznych testów laboratoryjnych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z antybiotykami aminoglikozydowymi.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

W trakcie podawania dożylnego cefuroksymu nie należy mieszać z roztworami zawierającymi inne substancje czynne.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po rekonstytucji podczas przechowywania przez 5 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie podany natychmiast po sporządzeniu, wówczas za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefuroxim Kabi, 750 mg

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu II) o pojemności 15 mL, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i niebieską plastikową nakładką typu „flip-off”.

Cefuroxim Kabi, 1500 mg

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu II) o pojemności 20 mL, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i czerwoną, plastikową nakładką typu „flip-off”.

Wielkości opakowań: 1 fiołka lub 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcje dotyczące rekonstytucji

Tabela 4. Objętości dodawanej wody i stężenia roztworu lub zawiesiny, przydatne, gdy konieczne jest stosowanie dawek cząstkowych

Objętości dodawanej wody i stężenia roztworu lub zawiesiny, przydatne, gdy konieczne jest stosowanie dawek cząstkowych				
Zawartość fiołki	Droga podania	Objętość wody do dodania [mL]	Przybliżone stężenie cefuroksymu [mg/mL]**	Otrzymany produkt
750 mg	domięśniowo	3 mL	216	zawiesina
	wstrzyknięcie dożylnie	co najmniej 6 mL	116	roztwór
	infuzja dożylna	co najmniej 6 mL*	116	roztwór
1,5 g	domięśniowo	6 mL	216	zawiesina
	wstrzyknięcie dożylnie	co najmniej 15 mL	94	roztwór
	infuzja dożylna	15 mL*	94	roztwór

* Sporządzony roztwór należy dodać do 50 lub 100 mL zgodnego płynu do infuzji (informacje dotyczące zgodności - patrz poniżej).

** Otrzymana objętość roztworu lub zawiesiny cefuroksymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają przedstawione stężenia (mg/mL).

Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych podawanych pozajelitowo, sporządzony roztwór lub zawiesinę należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych lub przebarwień.

Wstrzyknięcie domięśniowe: po dodaniu odpowiedniej ilości rozpuszczalnika do wstrzykiwań domięśniowych powstaje zawiesina.

Wstrzyknięcie dożylnie (*bolus*) lub infuzja dożylna: roztwór można stosować jedynie wtedy, gdy jest przezroczysty i nie zawiera widocznych cząstek stałych.

Roztwory i zawiesiny mogą mieć różną barwę: od bezbarwnej do żółtej, w zależności od stężenia, użytego rozcieńczalnika i warunków przechowywania.

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnej

Cefuroxim Kabi należy sporządzić zgodnie z następującą instrukcją dotyczącą rozcieńczania roztworu do wstrzykiwań dożylnych wodą do wstrzykiwań (patrz powyższa Tabela 4).

Przed podaniem produktu leczniczego w infuzji dożylnej, otrzymany roztwór należy rozcieńczyć w 50-100 mL jednego z wymienionych niżej, zgodnych płynów infuzyjnych.

Cefuroksym sodowy wykazuje zgodność z następującymi płynami infuzyjnymi. Jego działanie jest zachowane do 5 godzin, w temperaturze od 2°C do 8°C:

- woda do wstrzykiwań;
- 0,9% roztwór sodu chlorku;
- 5% roztwór glukozy.

Do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cefuroxim Kabi, 750 mg: pozwolenie nr 18153
Cefuroxim Kabi, 1500 mg: pozwolenie nr 18154

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 kwietnia 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 lipca 2014 r.

10. DATA CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.05.2023