

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefuroxime TZF, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Cefuroxime TZF, 1500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefuroxime TZF, 750 mg:

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

Jedna fiolka zawiera 40,65 mg sodu.

Cefuroxime TZF, 1500 mg:

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

Jedna fiolka zawiera 81,3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Cefuroxime TZF, 750 mg: proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Cefuroxime TZF, 1500 mg: proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Proszek barwy białej do kremowej.

Po dodaniu odpowiedniej objętości wody do wstrzykiwań powstaje przezroczysty roztwór lub zawiesina o barwie jasnożółtej do bursztynowej.

Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi od 5,5 do 8,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefuroxime TZF jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia) (patrz punkt 4.4 oraz punkt 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, 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. *Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 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 przetyku	1,5 g podczas wprowadzania do znieczulenia, następnie 750 mg (domięśniowo) co 8 godzin przez następne 24 godziny.

Tabela 2. *Dzieci o masie ciała < 40 kg*

	Niemowlęta w wieku > 3 tygodnie i dzieci o masie ciała < 40 kg	Niemowlęta (w wieku od urodzenia do 3 tygodni)
Pozaszpitalne zapalenie płuc	30 do 100 mg/kg mc./dobę (dożylnie) podane w 3 lub 4 dawkach dzielonych, dawka 60 mg/kg mc./dobę jest wystarczająca w większości zakażeń	30 do 100 mg/kg mc./dobę (dożylnie) podane w 2 lub 3 dawkach dzielonych (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 Cefuroxime TZF, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie.

Tabela 3. Zalecane dawki produktu Cefuroxime TZF u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	T1/2 [godziny]	Dawka [mg]
>20 mL/min/1,73 m ²	1,7-2,6	nie jest konieczne zmniejszenie dawki typowej (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 parenteralnego 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

Przed podaniem leku należy sprawdzić wygląd roztworu i zawiesiny. Po dodaniu odpowiedniej objętości wody do wstrzykiwań powstaje przezroczysty roztwór lub zawiesina o barwie jasnożółtej do bursztynowej. Roztwór do wstrzykiwań dożylnych i infuzji można podawać tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i jest praktycznie wolny od cząstek widocznych gołym okiem.

Cefuroxime TZF należy podawać we wstrzyknięciach dożylnych trwających od 3 do 5 minut, bezpośrednio do żyły lub w infuzji kroplowej 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 kończących się zgonem. Donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, mogącej 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 bezzwłocznie przerwać leczenie cefuroksymem i podjąć odpowiednie działania ratunkowe. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta nie występowały w przeszłości ciężkie reakcje alergiczne 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 niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions - SCAR)

W związku z leczeniem cefuroksymem notowano występowanie niepożądanych reakcji skórnych, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome - SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS), mogące 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 lekami moczopędnymi, takimi jak furosemid, lub z antybiotykami aminoglikozydowymi. Notowano zaburzenia czynności nerek podczas stosowania tych leków w skojarzeniu. U osób w podeszłym wieku, a także u osób, u których w przeszłości występowała niewydolność 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 *Clostridioides 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 *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę.

Podanie do przedniej komory oka i zaburzenia oka

Produkt leczniczy Cefuroxime TZF nie jest przeznaczony do podania do przedniej komory oka. Pojedyncze przypadki oraz grupy działań niepożądanych dotyczących oczu zgłaszano po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniem podaniu do przedniej komory oka cefuroksymu sodu 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.

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Ze względu na spektrum działania, nie należy stosować cefuroksymu w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami Gram-ujemnymi niefermentującymi (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). Jednak 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 w krwi lub surowicy u pacjentów leczonych cefuroksymem sodowym zaleca się stosowanie metod z użyciem oksydazy glukozowej lub z heksokinazy.

Ważne informacje o substancjach pomocniczych

Cefuroxime TZF, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 40,65 mg sodu na fiolkę co odpowiada 2,03% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Biorąc pod uwagę schemat dawkowania przedstawiony w punkcie 4.2 maksymalna ilość sodu, która może zostać podana pacjentowi w maksymalnej dawce dobowej wynosi 325,2 mg, co odpowiada 16,26 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Cefuroxime TZF, 1500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 81,3 mg sodu na fiolkę co odpowiada 4,06% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Biorąc pod uwagę schemat dawkowania przedstawiony w punkcie 4.2 maksymalna ilość sodu, która może zostać podana pacjentowi w maksymalnej dawce dobowej wynosi 325,2 mg, co odpowiada 16,26 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cefuroksym może wpływać na florę jelitową, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania estrogenów i do zmniejszenia skuteczności złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

Leki potencjalnie nefrotoksyczne i diuretyki pętłowe

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia leczenia wysokimi dawkami cefalosporyn u pacjentów przyjmujących silnie działające leki moczopędne (takie jak furosemid) albo potencjalnie nefrotoksyczne leki (takie jak antybiotyki aminoglikozydowe), ponieważ nie można wykluczyć zaburzenia czynności nerek w wyniku stosowania takich skojarzeń leków.

Inne interakcje

Określanie stężenia glukozy we krwi 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 ciężarnych są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Cefuroxime TZF można przepisać kobiecie ciężarnej jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają ryzyko.

Wykazano, że cefuroksym przekracza barierę łożyskową i uzyskuje terapeutyczne stężenia w płynie

owodniowym i w krwi pępowinowej po podaniu matce drogą domięśniową lub dożylną.

Karmienie piersią

Cefuroksym przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Nie jest spodziewane wystąpienie działań niepożądanych podczas stosowania dawek terapeutycznych, jednak nie można wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego 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 na temat 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 występowania. Ponadto częstość 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 częstych do rzadkich 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 do obrotu i odzwierciedlają raczej częstość ich zgłaszania niż rzeczywistą częstość występowania.

Działania niepożądane związane z lekiem, wszystkich stopni, 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Nieznana
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>			nadmierny wzrost <i>Candida</i> , nadmierny wzrost <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	neutropenia, eozynofilia, zmniejszone stężenie hemoglobiny	leukopenia, dodatni odczyn 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 oddzielania się naskórka i zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS)
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>			zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego 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 leкови, powodując wystąpienie dodatniego odczynu Coombs'a (który może zaburzać próbę krzyżową krwi) i powodować bardzo rzadko niedokrwistość hemolityczną.</p> <p>Zaobserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.</p> <p>Ból w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego jest bardziej prawdopodobny po podaniu wyższych dawek. Jednak jest mało prawdopodobne, że leczenie będzie przerwane z tego powodu.</p>			

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa dla cefuroksymu sodowego u dzieci jest zgodny z profilem u 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 również zgłaszać 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 niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Cefuroksym hamuje syntezę bakteryjnej ściany komórkowej w następstwie połączenia się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. penicillin binding proteins - PBP). Następuje 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 beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), oraz przez enzymy Amp-C, 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 aktywnie 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

Przedstawione niżej wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) zostały określone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Drobnoustrój	Stężenia graniczne [mg/L]	
	Wrażliwe	Oporne
Enterobacteriaceae ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus spp.</i>	- ³	- ³
<i>Streptococcus A, B, C i G</i>	- ⁴	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (inne)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Stężenia graniczne cefalosporyn dla *Enterobacteriaceae* uwzględniają wszystkie klinicznie istotne mechanizmy oporności (w tym za pośrednictwem ESBL i plazmidowej AmpC). Stosując powyższe kryteria, niektóre szczepy wytwarzające beta-laktamazy można uznać za wrażliwe lub średnio wrażliwe na cefalosporyny 3. i 4. generacji i tak należy je określać, niezależnie od tego czy zawierają ESBL, czy nie. W

wielu regionach, wykrycie i określenie ESBL jest zalecane lub obowiązkowe w celu skutecznego leczenia zakażeń.

² Stężenie graniczne odnosi się do dawki 1,5 g trzy razy na dobę i tylko do *E. coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella spp.*

³ O wrażliwości gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na metycylinę; wyjątkami są ceftazydym, cefiksym i ceftibuten, dla których nie ustalono wartości granicznych i których nie należy stosować w zakażeniach wywołanych przez gronkowce.

⁴ Wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących z grup A, B, C i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę.

⁵ Stężenia graniczne mają zastosowanie dla dawek dożylnych 750 mg trzy razy na dobę i dużych dawek, co najmniej 1,5 g trzy razy na dobę.

Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od miejsca geograficznego i czasu. Wskazane jest uzyskanie miejscowej informacji dotyczącej oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć rady specjalistów, szczególnie wtedy, kiedy 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>
<u>Drobnoustroje, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupa <i>viridans</i>)
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter spp.</i> z wyjątkiem <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> z wyjątkiem <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> z wyjątkiem <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>
<u>Drobnoustroje o oporności naturalnej</u>
<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>Clostridioides 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

Wełnianie

Po podaniu domięśniowym cefuroksymu zdrowym ochotnikom średnie maksymalne stężenia 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 podaniu dożylnym 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, kości, 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 procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. 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 moczem. 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.

Osoby w podeszłym wieku

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym wchłanianie, dystrybucja i wydalanie cefuroksymu u pacjentów w podeszłym wieku są podobne, jak u młodszych pacjentów z równoważną 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 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, powiązaniem ze skutecznością *in vivo*, jest wyrażona procentowo część odstępu między dawkami (%T), w której stężenie niezwiązanego leku pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) cefuroksymu dla docelowego gatunku bakterii (tj. %T > MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych nieklinicznych uzyskanych podczas konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa stosowania, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, wykazano brak szczególnego ryzyka dla ludzi. 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

Produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów cefuroksymu nie należy mieszać (np. w jednej strzykawce) z roztworami aminoglikozydów. Nie należy mieszać roztworów cefuroksymu i aminoglikozydów w jednej strzykawce lub pojemniku do infuzji z uwagi na możliwość ich wzajemnej inaktywacji. W przypadku konieczności równoczesnego zastosowania tych leków należy je wstrzykiwać w różne miejsca. Roztwory cefuroksymu wykazują maksymalną trwałość w zakresie pH 5-7 i dlatego nie należy stosować jako rozpuszczalników płynów o pH wyższym od 7,5, np. roztworu wodorowęglanu sodu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki

3 lata.

Po otwarciu fiolki i sporządzeniu roztworu

Przygotowany roztwór cefuroksymu zachowuje stabilność fizykochemiczną w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika i jego ilości (Tabela 4).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i okres przechowywania.

Tabela 4. Stabilność roztworów cefuroksymu w zależności od użytego rozpuszczalnika i jego ilości.

Ilość dodanego rozpuszczalnika	Stężenie cefuroksymu mg/mL	Rozpuszczalnik	Stabilność roztworu godziny	
			25°C	5°C
Dawka 750 mg/ Dawka 1500 mg				
3 mL/6 mL	250 mg/mL	woda do wstrzykiwań 0,9% roztwór chlorku sodu 5% roztwór glukozy 10% roztwór glukozy roztwór Ringera do wstrzykiwań mleczanowy roztwór Ringera do wstrzykiwań roztwór metronidazolu 0,18% w/v roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 5% roztwór glukozy i 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 5% roztwór glukozy i 0,225% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna)	5	48

7,5 mL/15 mL	100 mg/mL	woda do wstrzykiwań 0,9% roztwór chlorku sodu 5% roztwór glukozy 10% roztwór glukozy roztwór Ringera do wstrzykiwań mleczanowy roztwór Ringera do wstrzykiwań roztwór metronidazolu 0,18% w/v roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 5% roztwór glukozy i 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 5% roztwór glukozy i 0,225% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna)	5	48
		heparyna (10 IU/mL) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań heparyna (50 IU/mL) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 1% roztwór lidokainy (tylko do wstrzykiwań domięśniowych)	5	-
150 mL/300 mL	5 mg/mL	5% roztwór ksylitolu	-	5

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu fiołki i przygotowaniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego, przezroczystego szkła (typu III), z korkiem z gumy bromobutylowej (typu I) i aluminiowym wieczkiem.

1 fiolka w tekturowym pudełku z ulotką dla pacjenta.

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

Przed podaniem leku należy sprawdzić wygląd roztworu i zawiesiny. Po dodaniu odpowiedniej objętości wody do wstrzykiwań powstaje przezroczysty roztwór lub zawiesina o barwie jasnożółtej do bursztynowej. Roztwór do wstrzykiwań dożylnych i infuzji można podawać tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i jest praktycznie wolny od cząstek widocznych gołym okiem.

Instrukcje dotyczące rozpuszczania

Tabela 5. Objętości dodawanej wody i stężenia roztworu przydatne, gdy konieczne jest stosowanie dawek cząstkowych.

Wielkość fiołki	Droga podania	Postać	Objętość wody do dodania	Przybliżone stężenie cefuroksymu **
-----------------	---------------	--------	--------------------------	-------------------------------------

750 mg	<u>domięśniowo</u>	<u>zawiesina</u>	<u>3 mL</u>	<u>216 mg/mL</u>
	wstrzyknięcie dożylna	roztwór	co najmniej 6 mL	116 mg/mL
	infuzja dożylna	roztwór	co najmniej 6 mL	116 mg/mL
1500 mg	<u>domięśniowo</u>	<u>zawiesina</u>	<u>6 mL</u>	<u>216 mg/mL</u>
	wstrzyknięcie dożylna	roztwór	co najmniej 15 mL	94 mg/mL
	infuzja dożylna	roztwór	15 mL*	94 mg/mL

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

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

Przechowywanie przygotowanych roztworów jest podane w Tabeli 4.

Płyny do przygotowania roztworów do wstrzykiwań:

woda do wstrzykiwań

0,9% roztwór chlorku sodu

5% roztwór glukozy

10% roztwór glukozy

roztwór Ringera do wstrzykiwań

mleczanowy roztwór Ringera do wstrzykiwań

roztwór metronidazolu

5% roztwór ksylitolu

0,18% w/v roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań

5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań

5% roztwór glukozy i 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań

5% roztwór glukozy i 0,225% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań

wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna)

1% roztwór lidokainy (tylko do wstrzykiwań domięśniowych)

heparyna (10 IU/mL) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań

heparyna (50 IU/mL) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań

Płyny do przygotowywania roztworów do infuzji:

woda do wstrzykiwań

0,9% roztwór chlorku sodu

10% roztwór glukozy

mleczanowy roztwór Ringera do wstrzykiwań

roztwór metronidazolu

5% roztwór ksylitolu

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cefuroxime TZF, 750 mg:

Pozwolenie nr 26050

Cefuroxime TZF, 1500 mg:

Pozwolenie nr 26051

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

Cefuroxime TZF, 750 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020.10.15

Cefuroxime TZF, 1500 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020.10.15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO