

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefuroksym Hospira, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 263 mg cefuroksymu sodu co odpowiada 250 mg cefuroksymu.

Fiolka zawiera również 0,59 mmol (13,56 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Bezpostaciowy proszek o barwie białej lub bładożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy 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 > 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 przełyku	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./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, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie.

Tabela 3. Zalecane dawki produktu leczniczego 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 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	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dwa razy na dobę; w przypadku niskoprzepływowej hemofiltracji należy stosować dawkowanie zalecane w

wysokoprzepływowej hemofiltracji (HF) na oddziałach intensywnej terapii		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

Ten produkt leczniczy należy podawać we wstrzyknięciach dożylnych trwających od 3 do 5 minut, bezpośrednio do żyły lub w wlewie kroplowym lub w ciągłej infuzji, trwającej od 30 do 60 minut, albo w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Instrukcja przygotowania leku 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 uczuleniowych, sporadycznie kończących się zgonem. 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.

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 *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 leków hamujących perystaltykę.

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

Ten produkt leczniczy zawiera sól. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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 pętlowe

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). Ten produkt leczniczy 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 jest wydzielany w niewielkich ilościach w pokarmie kobiecym. 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 mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednak, biorąc pod uwagę znane działania niepożądane, jest mało prawdopodobne, aby cefuroksym miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych 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 $< 1/10\ 000$ i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			nadmierny wzrost <i>Candida</i> , nadmierny wzrost <i>Clostridium difficile</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, eozynofilia, zmniejszone stężenie hemoglobiny	leukopenia, dodatni odczyn Coombs'a	małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu			gorączka polekowa,

immunologicznego			śródmiażdżowe zapalenie nerek, anafilaksja, zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia żołądka i jelit		zaburzenia żołądkowo-jelitowe	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna, pokrzywka i świąd	rumień wielopostaciowy, toksyczne martwice oddzielania się naskórka i zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny (patrz pkt. 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból i zakrzepowe zapalenie żył		

Opis wybranych działań niepożądanych

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.

Zaobserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

Ból w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego jest bardziej prawdopodobny po podaniu wyższych dawek. Jednak jest mało prawdopodobne, że leczenie będzie przerwane z tego powodu.

Dzieci i młodzież

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

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 być wynikiem jednego lub kilku z następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy, w tym (ale nie tylko) przez beta-laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ESBL) oraz enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub podlegać trwałej derepresji u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych.
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do cefuroksymu
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, 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

Wartości minimalnych stężeń hamujących (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) zostały ustalone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) są następujące:

Mikroorganizmy	Stężenia graniczne [mg/l]	
	W	O
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus spp.</i>	Przypis ³	Przypis ³
<i>Streptococcus A, B, C i G</i>	Przypis ⁴	Przypis 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

¹Stężenia 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.

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

³O 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.

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

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

W = wrażliwe, O = odporne

Wrażliwość mikrobiologiczna

Występowanie oporności nabytej może różnić się pod względem geograficznym i w czasie w zależności od wybranych szczepów; wskazane jest także uzyskanie informacji dotyczących oporności szczepów lokalnych, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli to konieczne, należy skonsultować się ze specjalistą, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności stwarza sytuację, w której zastosowanie leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń staje się wątpliwe.

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> <i>Streptococcus mitis</i> (grupa <i>viridans</i>)
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Drobnoustroje, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (inne niż <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 wrodzonej</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>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</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

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 w dawkach 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.

Metabolizm

Cefuroksym nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Cefuroksym jest wydalany w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielenia 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 przedklinicznych 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 karcinogenności, 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

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wartość pH roztworu dwuwęglanu sodu do wstrzykiwań o stężeniu 2,74% istotnie zmienia zabarwienie roztworów i z tego powodu nie zaleca się stosowania tego roztworu do rozcieńczania cefuroksymu proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W razie potrzeby cefuroksym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, można wprowadzić do drenu zestawu do wlewu u pacjentów otrzymujących roztwór wodorowęglanu sodu we wlewie.

Cefuroksymu, proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, nie wolno mieszać w strzykawce z antybiotykami aminoglikozydowymi.

Jeśli nie potwierdzono zgodności, wstrzyknięcie należy zawsze podawać oddzielnie.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 2 lata.

Po odtworzeniu: Dla roztworu przygotowanego w warunkach aseptycznych wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny, gdy roztwór przechowywany jest w lodówce w temperaturze 2-8°C.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt po otwarciu należy zastosować niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za okres i warunki przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik; nie powinny one zwykle przekraczać 24 godzin w temperaturze 2-8°C, jeśli produkt przygotowano w wodzie do wstrzykiwań lub jakimkolwiek innym roztworze do wstrzykiwań wymienionym w punkcie 6.6.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 20 ml ze szkła typu I, z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej oraz z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania: 1, 5, 10 lub 25 fiolek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podanie domięśniowe

Dodać 1 ml wody do wstrzykiwań do 250 mg produktu Cefuroksym Hospira. Delikatnie wstrząsnąć, aby uzyskać nieprzezroczystą zawiesinę.

Podanie dożylnie

Rozpuścić produkt Cefuroksym Hospira, 250 mg w 2 ml wody do wstrzykiwań.

Zawartości i stężenia cefuroksymu w zawieszynie/roztworze podano w poniższej tabeli:

Cefuroksymu w fiolce (mg)	Droga podania	Objętość rozpuszczalnika do dodania (ml)	Końcowa objętość zawieszyny/roztworu (ml)	Stężenie zawieszyny/roztworu (mg/ml)
250	im.	1	1,2	208
	Bolus iv.	2	2,2	114

Cefuroksym Hospira jest zgodny z następującymi płynami do infuzji:

5% glukoza do wstrzykiwań
0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań
0,18% chlorek sodu + 4% glukoza
Płyn Hartmana.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami, natychmiast po użyciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway, Royal Leamington Spa
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20151

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

21.05.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.08.2013