

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefuroxime Dali Pharma, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Cefuroxime Dali Pharma, 1500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefuroksym (*Cefuroximum*) w postaci soli sodowej.

1 fiolka zawiera 750 mg cefuroksymu (w postaci soli sodowej).

1 fiolka zawiera 1500 mg cefuroksymu (w postaci soli sodowej).

Moc produktu leczniczego Cefuroxime Dali Pharma	Zawartość sodu na fiolkę
750 mg	40,6 mg
1500 mg	81,2 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

Po dodaniu odpowiedniej ilości wody lub innego odpowiedniego rozpuszczalnika powstaje biaława zawiesina do podania domięśniowego lub żółtawy roztwór do podawania dożylnego.

Przygotowany roztwór ma pH 4,0 – 9,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefuroxime Dali Pharma jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych, młodzieży i dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia) (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.1)

- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Nagłe zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmieniczkowe 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 układu pokarmowego (w tym przełyku), ortopedycznych, układu sercowo – naczyniowego oraz ginekologicznych (w tym po cięciu cesarskim)

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabela 1. Dorośli, młodzież i dzieci ≥ 40 kg

Wskazanie	Dawkowanie
Pozaszpitalne zapalenie płuc i nagłe 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	1500 mg co 8 godzin (dożylnie lub domięśniowo)
Ciężkie zakażenia	750 mg co 6 godzin (dożylnie) 1500 mg co 8 godzin (dożylnie)
Zapobiegawczo w chirurgii układu pokarmowego, w operacjach ginekologicznych (również w cesarskim cięciu) i ortopedycznych	1500 mg 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	1500 mg podczas wprowadzania do znieczulenia, następnie 750 mg (domięśniowo) co 8 godzin przez następne 24 godziny

Tabela 2. Młodzież i dzieci < 40 kg

	Niemowlęta w wieku > 3 tygodni i dzieci oraz młodzież 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 odpowiednia w większości zakażeń	30 do 100 mg/kg mc./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 należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Cefuroxime Dali Pharma, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie.

Tabela 3. Zalecane dawki produktu Cefuroxime Dali Pharma 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 standardowej (750 mg do 1500 mg 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, ang. continuous arteriovenous hemofiltration) lub wysokoprzepływowej hemofiltracji (HF, ang. high-flux haemofiltration) 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

Cefuroxime Dali Pharma 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 1500 mg należy podawać dożylnie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem - patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefuroksym sodu 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, 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 natychmiast 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 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 martwiczze 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), 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 wznowiać 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 stosowania cefuroksymu zgłaszano 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 Dali Pharma 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, cefuroksym nie jest odpowiedni do leczenia 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 dodatkowe o sodzie:

Cefuroxime Dali Pharma, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Produkt leczniczy zawiera 40,6 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 kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Cefuroxime Dali Pharma, 1500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Produkt leczniczy zawiera 81,2 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 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 cefuroksymu i powoduje zwiększenie jego maksymalnego stężenia 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 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 ciężarnych są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Cefuroxime Dali Pharma 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 w niewielkich ilościach przenika 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 $< 1/10\,000$ i częstość nieznana (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>Clostridioides difficile</i>
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	neutropenia, eozynofilia, zmniejszone stężenie hemoglobiny	leukopenia, dodatni odczyn 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 martwicze oddzielania 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 krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny (patrz pkt. 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból i zakrzepowe zapalenie żył		
<i>Opis wybranych działań niepożądanych</i> Cefalosporyny, jako grupa leków, wykazują skłonność do przylegania do powierzchni błon komórkowych krwinek czerwonych i reagowania z przeciwciałami skierowanymi przeciwko lekowi, powodując wystąpienie dodatniego odczynu testu Coombs'a (który może zaburzać próbę krzyżową krwi) i powodować bardzo rzadko niedokrwistość hemolityczną. Zaobserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, które zwykle jest odwracalne. 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.

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 niewydolnością 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

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, ang. extended-spectrum beta-lactamases), 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, ang. penicillin-binding proteins) 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, wersja 12.0, ważna od 2022-01-01).

Drobnoustrój	Stężenia graniczne [mg/l]	
	Wrażliwe	Oporne
<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

¹ Stężenia graniczne cefalosporyn dla *Enterobacteriaceae* uwzględnia 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 1500 mg 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 O wrażliwości paciorkowców z grup A, B, C i G na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na benzylopenicylinę.

⁵ Stężenia graniczne mają zastosowanie dla dawek dożylnych 750 mg trzy razy na dobę i dużych dawek, co najmniej 1500 mg 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> (wrażliwe na metycylinę)\$ <i>Streptococcus agalactiae</i> ° <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram – ujemne</u> <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> <i>Streptococcus mitis</i> (grupa <i>viridans</i>)
<u>Bakterie tlenowe Gram – ujemne</u> <i>Citrobacter</i> spp. z wyjątkiem <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. 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</i> spp. z wyjątkiem <i>P. penneri</i> i <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Bakterie beztlenowe Gram – dodatnie</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Bakterie beztlenowe Gram – ujemne</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
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</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <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* oporne na metycylinę są oporne 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 (im.) 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 (iv.) w dawkach 750 i 1500 mg stężenia 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 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.

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 konieczne monitorowanie 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 kancerogenności, 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

Produktu Cefuroxime Dali Pharma nie należy mieszać w strzykawce z antybiotykami aminoglikozydowymi.
Patrz także punkt 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarty:

2 lata.

Sporządzony roztwór należy przechowywać w temperaturze 25°C nie dłużej niż 6 godzin lub w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na zewnętrznym opakowaniu kartonowym oraz etykiecie fiolki.

Nieotwarty: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefuroxime Dali Pharma, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji: 10 mL bezbarwna i przezroczysta fiolka ze szkła typu II lub 15 mL bezbarwna i przezroczysta fiolka ze szkła typu III, z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu flip-off (zielone dla 10 mL fiolki ze szkła typu II i szare dla 15 mL fiolki ze szkła typu III).

Cefuroxime Dali Pharma, 1500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji: 10 mL bezbarwna i przezroczysta fiolka ze szkła typu II lub 15 mL bezbarwna i przezroczysta fiolka ze szkła typu III, z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu flip-off (niebieskie dla 10 mL fiolki ze szkła typu II i czerwone dla 15 mL fiolki ze szkła typu III).

10 zapieczętowanych fiolek zapakowanych w kartonowe pudełko.

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

Instrukcje dotyczące rozpuszczania

Roztwór należy stosować tylko wtedy, gdy jest przejrzysty i nie zawiera cząstek.

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

Objętości dodawanej wody i stężenia roztworu/zawiesiny, gdy konieczne jest stosowanie dawek cząstkowych				
<u>Wielkość fiolki</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Postać</u>	<u>Objętość wody dodania [mL]</u>	<u>Przybliżone stężenie cefuroksymu [mg/mL]**</u>
750 mg	Domięśniowo	Zawiesina	3 mL	216
	Wstrzyknięcie dożylna	Roztwór	Co najmniej 6 mL	116
	Infuzja dożylna	Roztwór	Co najmniej 6 mL*	116
1500 mg	Domięśniowo	Zawiesina	6 mL	216
	Wstrzyknięcie dożylna	Roztwór	Co najmniej 15 mL	94
	Infuzja dożylna	Roztwór	15 mL*	94

*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].*

Zgodność

1500 mg cefuroksymu sodowego jest zgodne z 1 g roztworem azlocyliny (w 15 mL roztworu) lub 5 g azlocyliny (w 50 mL roztworu) do 24 godzin w temperaturze 4°C lub 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Cefuroksym sodowy (5 mg/mL) w 10% w/v roztworze ksylitolu do wstrzykiwań można przechowywać do 24 godzin w temperaturze 4°C lub 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Cefuroksym sodowy jest zgodny w roztworami wodnymi zawierającymi nie więcej niż 1% chlorowodoru lidokainy do 24 godzin w temperaturze 4°C lub 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Cefuroksym sodowy wykazuje zgodność z następującymi płynami infuzyjnymi. Zachowana jest aktywność do 24 godzin w temperaturze 4°C lub 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C z:

- 0,9% w/v roztwór chlorku sodu (BP)
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (BP)
- 0,18% w/v roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań (BP)
- 5% roztwór glukozy i 0,9% w/v roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (BP)
- 10% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 10% roztwór cukru inwertowanego w wodzie do wstrzykiwań
- roztwór Ringera do wstrzykiwań (USP)
- mleczanowy roztwór Ringera do wstrzykiwań (USP)
- mleczan sodu do wstrzykiwań (M/6)

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dali Pharma GmbH
Brehmstraße 56,
40239 Düsseldorf
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cefuroxime Dali Pharma, 750 mg: Pozwolenie nr: 28395
Cefuroxime Dali Pharma, 1500 mg: Pozwolenie nr: 28396

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/11/2024