

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XORIM 750, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu/zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu/zawiesiny do wstrzykiwań.

Proszek barwy białej lub żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

XORIM 750 jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń u dorosłych i dzieci (w tym u noworodków od momentu urodzenia), patrz punkty 4.4 i 5.1.

- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Zakażenia tkanek miękkich: zapalenie tkanki łącznej, róża i zakażenia ran.
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej (patrz punkt 4.4).
- Zapobieganie zakażeniom związanym z chirurgicznymi zabiegami w obrębie przewodu pokarmowego (włącznie z przełykiem), zabiegami ortopedycznymi, sercowo-naczyniowymi i ginekologicznymi (włączając cięcie cesarskie).

W leczeniu i zapobieganiu zakażeniom, w których istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo udziału bakterii beztlenowych, cefuroksym należy stosować razem z odpowiednim dodatkowym lekiem przeciwbakteryjnym.

Należy uwzględnić 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 tkanki łącznej, róża i 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)
Zapobieganie zakażeniom związanym z chirurgią przewodu pokarmowego, ginekologiczną (włączając cięcie cesarskie) i zabiegami ortopedycznymi	1,5 g podczas wprowadzenia do znieczulenia. Dawkę tę można uzupełnić dwiema dawkami po 750 mg (domięśniowo) po 8 i po 16 godzinach.
Zapobieganie zakażeniom związanym z zabiegami sercowo-naczyniowymi i w obrębie przełyku	1,5 g podczas wprowadzenia do znieczulenia, a następnie 750 mg (domięśniowo) co 8 godzin przez następne 24 godziny.

Tabela 2. Dzieci o masie ciała <40 kg

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

Zaburzenia czynności nerek

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego jak w przypadku wszystkich takich antybiotyków, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu XORIM 750 w celu skompensowania jego wolniejszego wydalania.

Tabela 3. Zalecane dawki produktu XORIM 750 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	Zmniejszenie standardowej dawki (od 750 mg do 1,5 g trzy razy na dobę) nie jest konieczne.
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 poddawani hemodializie	3,75	Po zakończeniu każdej sesji dializy należy podać dożylnie lub domięśniowo dodatkową dawkę 750 mg; oprócz podania pozajelitowego, sodu cefuroksym można dodać do płynu do dializy otrzewnowej (zwykle 250 mg na każde 2 litry płynu dializacyjnego).
Pacjenci z niewydolnością nerek poddawani ciągłej hemodializie tętniczo-żylniej (CAVH) lub hemofiltracji z zastosowaniem błon o dużym współczynniku ultrafiltracji (HF) w oddziałach intensywnej opieki medycznej	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dwa razy na dobę; w przypadku hemofiltracji z użyciem dializatorów niskoprzepływowych należy zastosować dawkowanie zalecane w zaburzeniach czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę cefuroksymu.

Sposób podawania

XORIM 750 należy podawać w trwającym 3 do 5 minut wstrzyknięciu dożylnym bezpośrednio do żyły lub we wlewie kroplowym albo w trwającej 30 do 60 minut infuzji bądź w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Instrukcja odtworzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Rozpoznana nadwrażliwość na cefalosporyny.

Występująca w przeszłości ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na którykolwiek inny rodzaj antybiotyku beta-laktamowego (penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, opisywano przypadki ciężkich i czasami zakończonych zgonem reakcji nadwrażliwości. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości leczenie cefuroksymem należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie w nagłych przypadkach.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta nie wystąpiła w przeszłości ciężka reakcja alergiczna na cefuroksym, inne cefalosporyny lub na którykolwiek inny rodzaj antybiotyku beta-laktamowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefuroksymu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nieciężka reakcja alergiczna na inne antybiotyki beta-laktamowe.

Jednoczesne stosowanie silnie działających leków moczopędnych lub aminoglikozydów

Antybiotyki z grupy cefalosporyn w dużych dawkach należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych jednocześnie silnie działającymi lekami moczopędnymi (takimi jak furosemid) lub aminoglikozydami. Podczas stosowania takich połączeń notowano zaburzenia czynności nerek. Czynność nerek należy kontrolować u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z rozpoznanymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów

Stosowanie cefuroksymu może powodować nadmierny wzrost drożdżaków. Długotrwałe leczenie może również być przyczyną nadmiernego wzrostu innych niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoków i *Clostridium difficile*), co może wymagać przerwania leczenia (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia cefuroksymem opisywano związane ze stosowaniem leku przeciwbakteryjnego rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Takie rozpoznanie należy wziąć pod uwagę u pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia cefuroksymem wystąpi biegunka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie stosowania cefuroksymu i zastosowanie szczególnego leczenia zakażenia *Clostridium difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Ze względu na zakres działania, cefuroksym nie jest odpowiednim antybiotykiem do leczenia zakażeń wywołanych przez Gram-ujemne bakterie niefermentujące (patrz punkt 5.1).

Wpływ na wyniki testów diagnostycznych

Dodatni odczyn Coombsa związany ze stosowaniem cefuroksymu może zaburzać wynik prób krzyżowych krwi (patrz punkt 4.8).

Cefuroksym może nieznacznie interferować z metodami redukcyjnymi wykorzystującymi sole miedzi (odczynniki Benedicta, Fehlinga i Clinitest), ale nie powinno to być przyczyną fałszywie dodatnich wyników, jak w przypadku niektórych innych cefalosporyn.

Możliwe jest uzyskanie fałszywie ujemnych wyników badania z błękitem pruskim (żelazocyjanek potasowo-żelazowy). W celu oznaczenia stężenia glukozy we krwi i w moczu pacjentów otrzymujących cefuroksym sodowy należy zastosować metody z glukooksydazą lub heksokinazą.

Ważne informacje o substancjach pomocniczych

XORIM 750 zawiera sód. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną ilością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cefuroksym może wpływać na florę jelitową, powodując zmniejszenie wchłaniania estrogenów i zmniejszenie skuteczności złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Cefuroksym jest wydalany na drodze przesączania kłębuszkowego i sekrecji kanalikowej. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu, gdyż może on wydłużyć proces wydalania antybiotyku i zwiększyć jego maksymalne stężenie w surowicy.

Leki o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym i diuretyki pętlowe

Cefalosporyny w dużych dawkach należy podawać ostrożnie pacjentom otrzymującym silnie działające leki moczopędne (takie jak furosemid) lub leki o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym (takie jak antybiotyki aminoglikozydowe), gdyż nie można wykluczyć możliwości zaburzeń czynności nerek w wyniku skojarzonej terapii.

Inne interakcje

Oznaczanie stężenia glukozy we krwi/osoczu – patrz punkt 4.4.

Jednoczesne stosowanie cefuroksymu i doustnych leków przeciwzakrzepowych może spowodować zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Liczba danych dotyczących stosowania cefuroksymu u kobiet w ciąży jest ograniczona. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). XORIM 750 należy przepisywać kobietom w ciąży tylko wtedy, gdy korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem.

Wykazano, że cefuroksym podany matce domięśniowo lub dożylnie przenika przez barierę łożyskową i osiąga stężenia lecznicze w płynie owodniowym i krwi pępowinowej.

Karmienie piersią

Cefuroksym przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Wystąpienie działań niepożądanych po zastosowaniu dawek leczniczych nie jest spodziewane, ale nie można wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybicznego błon śluzowych. Na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki należy podjąć decyzję, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy przerwać (lub nie rozpoczynać) leczenia cefuroksymem.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu sodu cefuroksymu na płodność u ludzi. Działania takiego nie wykazano u zwierząt podczas badań dotyczących reprodukcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu cefuroksymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak znane działania niepożądane leku wskazują, że wpływ taki jest mało prawdopodobny.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi cefuroksymu są neutropenia, eozynofilia, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub stężenia bilirubiny, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wątroby, ale nie dowiedziono szkodliwego działania na wątrobę ani reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Podane niżej częstości działań niepożądanych są jedynie szacunkowe, gdyż dla większości reakcji odpowiednie dane do określenia częstości nie są dostępne. Ponadto częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sodu cefuroksymu może się różnić w zależności od wskazania do stosowania.

Do określenia częstości działań niepożądanych od bardzo częstych do rzadkich wykorzystano dane z badań klinicznych. Częstości dotyczące wszystkich pozostałych działań (tj. występujących z częstością $<1/10\ 000$) dotyczyły głównie danych po wprowadzeniu cefuroksymu sodowego do obrotu i przedstawiają one raczej częstość zgłaszaną niż rzeczywistą.

Związane z leczeniem działania niepożądane wszystkich stopni wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, częstością oraz nasileniem. W odniesieniu do częstości zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Nadkażenia drożdżakami, nadkażenia <i>Clostridium difficile</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, eozynofilia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Leukopenia, dodatni odczyn Coombsa	Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Gorączka polekowa, śródmiąższowe zapalenie nerek, anafilaksja, zapalenie skórnych naczyń krwionośnych
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, pokrzywka, świąd	Rumień wielopostaciowy, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół

			Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, m.in. ból i zapalenie zakrzepowe żył		

Opis wybranych działań niepożądanych

Antybiotyki z grupy cefalosporyn mają tendencję do adsorbowania się na powierzchni błony komórkowej krwinek czerwonych i reagują z przeciwciałami skierowanym przeciwko cząsteczkom leku. Powoduje to dodatni odczyn Coombsa (możliwość zakłócenia prób krzyżowych krwi) oraz bardzo rzadko niedokrwistość hemolityczną.

Obserwowano przemijające, zwykle odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub stężenia bilirubiny.

Ból w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego jest bardziej prawdopodobny podczas podawania większych dawek. Jednak jest mało prawdopodobne, aby spowodował on przerwanie leczenia.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania sodu cefuroksymu u dzieci odpowiada profilowi u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Następstwem przedawkowania mogą być zaburzenia neurologiczne, w tym encefalopatia, drgawki i śpiączka. Objawy przedawkowania może wywołać niewłaściwe zmniejszenie dawki dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenie cefuroksymu w surowicy można zmniejszyć metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Cefuroksym przyłącza się do białek wiążących penicyliny (ang. penicillin binding proteins, PBP), a następnie hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii. Powoduje to zakłócenie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu) i w konsekwencji prowadzi do lizy i śmierci komórki bakteryjnej.

Mechanizm oporności

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

- hydroliza przez beta-laktamazy, w tym (ale nie tylko) beta-laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ESBL) i przez kodowany chromosomalnie enzym (AmpC), którego aktywność

może być indukowana lub trwale przywrócona u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;

- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do cefuroksymu;
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, co ogranicza dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicyliny u bakterii Gram-ujemnych;
- wpływ leku z komórki bakteryjnej w mechanizmie pompy jonowej.

Należy się spodziewać, że organizmy z nabytą opornością na inne cefalosporyny podawane pozajelitowo będą odporne na cefuroksym. Zależnie od mechanizmu oporności, organizmy z nabytą opornością na penicyliny mogą wykazywać zmniejszoną wrażliwość lub oporność na cefuroksym.

Stężenia graniczne cefuroksymu

Niżej podano wartości graniczne MIC ustalone przez EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Drobnoustrój	Wrażliwe ≤ (mg/l)	Oporne > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus spp.</i>	Uwaga ³	Uwaga ³
<i>Streptococcus</i> (grupy A, B, C, G)	Uwaga ⁴	Uwaga 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
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Wartości graniczne cefalosporyn dla *Enterobacteriaceae* umożliwiają wykrycie wszystkich klinicznie istotnych mechanizmów oporności (włącznie z ESBL i plazmidowym AmpC). Niektóre szczepy wytwarzające beta-laktamazy są kwalifikowane jako wrażliwe lub średnio wrażliwe na cefalosporyny trzeciej i czwartej generacji na podstawie podanych stężeń granicznych i powinny być raportowane zgodnie z uzyskanym wynikiem, tzn. wytwarzanie i brak produkcji ESBL nie wpływa na zakwalifikowanie szczepu do kategorii wrażliwy. W wielu krajach wykrywanie i opis ESBL jest zalecany lub obowiązkowy do celów kontroli zakażeń.

² Stężenia graniczne dotyczą dawki 1,5 g trzy razy na dobę i tylko *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella spp.*

³ Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się z wrażliwości na metycylinę, z wyłączeniem ceftazydymu, cefiksymu i ceftybutenu, dla których nie określono stężeń granicznych i których nie należy stosować w zakażeniach gronkowcowych.

⁴ Wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących z grupy A, B, C i G na antybiotyki beta-laktamowe można wnioskować na podstawie ich wrażliwości na penicylinę.

⁵ Stężenia graniczne dotyczą dożylnej dawki dobowej 750 mg x 3 oraz dużej dawki wynoszącej co najmniej 1,5 g x 3.

Wrażliwość mikrobiologiczna

Rozpowszechnienie oporności wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Cefuroksym jest zazwyczaj aktywny *in vitro* wobec następujących drobnoustrojów:

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) ^s <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupy <i>viridans</i>)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Gatunki, wśród których występuje problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Tlenowe bakterie 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>Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Beztlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
<u>Drobnoustroje o wrodzonej oporności</u>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Beztlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Inne <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

^s Wszystkie szczepy *S. aureus* oporne na metycylinę są również oporne na cefuroksym.

W warunkach *in vitro* wykazano co najmniej addytywną aktywność sodu cefuroksymu stosowanego w skojarzeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi, a sporadycznie wykazywano działanie synergistyczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cefuroksym podany zdrowym ochotnikom we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) osiągał w ciągu 30 do 60 minut średnie maksymalne stężenia w surowicy wynoszące od 27 do 35 µg/ml dla dawki 750 mg i od 33 do 40 µg/ml dla dawki 1000 mg. Po podaniu dożylnym (iv.) dawek 750 mg i 1500 mg stężenia cefuroksymu w surowicy wynosiły po 15 minutach, odpowiednio, 50 i 100 µg/ml.

Wydaje się, że wartości AUC oraz C_{max} po podaniu domięśniowym i dożylnym zwiększają się liniowo wraz ze zwiększeniem dawki w zakresie dawek pojedynczych od 250 do 1000 mg. Nie dowiedziono kumulacji cefuroksymu w surowicy zdrowych ochotników po wielokrotnym podawaniu dożylnym dawek 1500 mg co 8 godzin.

Dystrybucja

Ustalono, że wiązanie z białkami wynosi od 33 do 50%, w zależności od zastosowanej metody oznaczenia. Średnia objętość dystrybucji wynosi od 9,3 do 15,8 l/1,73 m² po podaniu domięśniowym lub dożylnym dawek w zakresie od 250 do 1000 mg. Cefuroksym może osiągnąć stężenia powyżej maksymalnych stężeń hamujących dla najczęstszych patogenów w migdałkach podniebiennych, tkankach zatok, błonie śluzowej oskrzeli, kościach, płynie opłucnowym, płynie stawowym, płynie maziowym, płynie śródmiąższowym, żółci, płwocinie i cieczy wodnistej. Cefuroksym przenika przez barierę krew-mózg w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.

Metabolizm

Cefuroksym nie jest metabolizowany.

Wydalanie

Cefuroksym jest wydalany w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania do kanalików nerkowych. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 70 minut po podaniu domięśniowym lub dożylnym. Niemal całkowitą ilość podanego cefuroksymu (85-90%) stwierdza się w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin od podania, przy czym przeważająca część dawki wydalana jest w ciągu 6 godzin. Średni klirens nerkowy wynosi od 114 do 170 ml/min/1,73 m² po podaniu domięśniowym lub dożylnym dawek w zakresie od 250 do 1000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Nie obserwowano różnic farmakokinetyki cefuroksymu u mężczyzn i u kobiet po jednorazowym podaniu 1000 mg cefuroksymu w postaci soli sodowej w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wchłanianie, dystrybucja i wydalenie cefuroksymu po podaniu domięśniowym lub dożylnym jest podobne u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych pacjentów z równoważną czynnością nerek. Ze względu na większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas doboru dla nich dawki cefuroksymu; pomocne może być kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Wykazano, że okres półtrwania cefuroksymu w surowicy jest znacząco wydłużony u noworodków zgodnie z wiekiem ciążowym. Jednak u starszych niemowląt (w wieku >3 tygodni) oraz u dzieci okres półtrwania o wartości 60-90 minut jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Podobnie jak w przypadku wszystkich takich antybiotyków, u pacjentów ze znacznie zaburzoną czynnością nerek (tzn. z klirensiem kreatyniny <20 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki cefuroksymu w celu skompensowania jego wolniejszego wydalania (patrz punkt 4.2). Cefuroksym jest skutecznie usuwany z organizmu metodą hemodializy i dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki, dlatego nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę cefuroksymu.

Zależności PK/PD

Wykazano, że najistotniejszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym korelującym w warunkach *in vivo* ze skutecznością cefalosporyn jest odsetek czasu między kolejnymi dawkami (%T), w którym stężenie niezwiązanego cefuroksymu pozostaje powyżej wartości MIC dla poszczególnych docelowych gatunków bakterii (tzn. %T >MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego, ale nie ma danych, które mogłyby wskazywać na możliwość takiego działania.

Różne cefalosporyny hamują aktywność gamma-glutamylotransferazy w moczu szczurów, jednak w przypadku cefuroksymu stopień hamowania jest mniejszy. Może to mieć znaczenie u ludzi ze względu na wpływ na wyniki badań laboratoryjnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cefuroksymu nie należy mieszać w strzykawce z antybiotykami aminoglikozydowymi.

Zmieszanie cefuroksymu z roztworem wodorowęglanu sodu istotnie zmienia zabarwienie roztworu. Dlatego nie zaleca się stosowania tego roztworu do rozcieńczania cefuroksymu. W razie konieczności roztwór cefuroksymu w wodzie do wstrzykiwań można wprowadzić do drenu zestawu do infuzji u pacjentów otrzymujących w infuzji roztwór wodorowęglanu sodu.

6.3 Okres ważności

2 lata

Przygotowany roztwór. Wykazano, że roztwór przechowywany w temperaturze 25°C zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 2 godziny, a przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C przez 24 godziny.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowywano go w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Fiolki należy przechowywać w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany roztwór: produkt leczniczy należy natychmiast zużyć. Fiolki należy przechowywać w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 15 ml z przezroczystego szkła typu III, z korkiem z fluorowcowanego kauczuku butylowego, z nakładką typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 25, 50, 100 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zgodność z roztworami do podawania dożylnego

Cefuroksym zachowuje trwałość przez 2 godziny w temperaturze pokojowej i przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C po rozpuszczeniu w:

- wodzie do wstrzykiwań;
- 0,9% roztworze chlorku sodu;
- 5% roztworze glukozy.

Instrukcja sporządzania roztworu lub zawiesiny

Podanie domięśniowe

Dodać 3 ml wody do wstrzykiwań lub 1% roztworu lidokainy do produktu XORIM 750. Delikatnie wstrząsać aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Podanie dożylne

Rozpuścić produkt XORIM 750 w co najmniej 6 ml wody do wstrzykiwań, 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Wstrząsnąć delikatnie w celu uzyskania klarownego roztworu.

Zawartość i stężenia cefuroksymu w postaci roztworu/zawiesiny podano w tabeli:

Zawartość cefuroksymu w fiołce (mg)	Dodany rozpuszczalnik (ml)	Objętość przygotowanego roztworu/zawiesiny (ml)	Stężenie (mg/ml)
750	6	6,8	110

Uwaga. Antybiotyków nie należy dodawać do zwykle stosowanych płynów infuzyjnych. Większość płynów infuzyjnych podaje się przez 6 do 8 godzin, co nie ma zastosowania w terapii antybiotykowej. Cefuroksym należy podawać w krótszym czasie (30 minut).

Podczas przygotowania roztworu/zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych lub dożylnych, z proszku o barwie białej lub żółtawej otrzymuje się bezbarwną lub lekko żółtą zawiesinę lub bezbarwny albo brązowawożółty roztwór.

Tak jak wszystkie produkty podawane pozajelitowo, przygotowany roztwór/zawiesinę należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawiera drobin i czy nie nastąpiła zmiana zabarwienia. Przygotowany roztwór jest klarowny. Do jednorazowego podania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11684

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.06.2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.10.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.01.2013 r.