CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefuroxime Actavis, 750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka zawiera około 42 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Cefuroksym jest proszkiem barwy białej do lekko żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefuroksym wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń, jeśli są wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na cefuroksym.

Zakażenia dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, szpitalne zapalenie płuc, ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc.
Zakażenia górnych dróg moczowych: odmiedniczkowe zapalenie nerek.

Zapobieganie zakażeniom okołooperacyjnym u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym jamy brzusznej, ortopedycznym i mięśnia sercowego.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zazwyczaj stosowane dawkowanie u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku
Dawka wynosi 1,5 g/dobę do 6 g/dobę. W większości zakażeń wystarczającą dawką jest 750 mg co 8 godzin. W cięższych zakażeniach dawkę należy zwiększyć do 1,5 g co 8 godzin, podawaną w postaci wstrzyknięcia dożylnego. W razie konieczności częstotliwość podawania dawek można zwiększyć co 6 godzin, do całkowitej dawki dobowej wynoszącej 6 g.

Profilaktyka
Zazwyczaj stosowana dawka to 1500 mg (1,5 g), podawana dożylnie z wprowadzeniem znieczulenia w zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej i ortopedycznych, ale można ją również uzupełnić dwiema 750 mg dawkami podanymi domięśniowo osiem i szesnaście godzin później. W operacjach mięśnia sercowego zazwyczaj stosowana dawka to 1500 mg (1,5 g), podana dożylnie z

wprowadzeniem znieczulenia, a następnie podaje się domięśniowo dawki 750 mg trzy razy na dobę przez kolejne 24 do 48 godzin.

Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek u młodzieży, dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku
Nie ma konieczności zmniejszania dawki, jeżeli klirens kreatyniny wynosi powyżej 20 ml/min.
Zalecana dawka podtrzymująca w zaburzeniach czynności nerek jest następująca:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka cefuroksymu (mg)	Częstotliwość dawkowania (godziny)
> 20	Standardowa dawka	
10 - 20	750	12
< 10	750	24
Pacjenci poddawani ciągłej tętniczo-żylnej hemofiltracji lub hemodializie	750	12

Konieczne jest zachowanie szczególnych środków ostrożności, jeżeli klirens kreatyniny wynosi < 10 ml/minutę, a leczenie należy prowadzić pod kontrolą odpowiedniego eksperta (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy kontrolować stężenie cefuroksymu w surowicy.

Pacjentom hemodializowanym, na końcu każdej sesji, należy podać kolejną dawkę 750 mg w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub domięśniowego.

U pacjentów poddawanych hemofiltracji z użyciem błon nisko-filtracyjnych należy stosować dawkowanie zalecane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Dzieci

Wcześniaki (urodzone przed 36. tygodniem ciąży) oraz noworodki urodzone w terminie (w wieku do 27 dni)
Nie zaleca się stosowania cefuroksymu w tych grupach wiekowych z uwagi na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. W pierwszych tygodniach życia okres półtrwania cefuroksymu w surowicy może być trzy do pięciu razy dłuższy niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

Niemowlęta, małe dzieci (w wieku od 28 dni do 23 miesięcy) i dzieci (w wieku od 2 do 11 lat)
Zalecana dawka wynosi od 30 do 100 mg/kg mc./dobę, podawana w trzech do czterech dawkach podzielonych. Większość zakażeń reaguje na dawkę 60 mg/kg mc./dobę.

Niemowlęta, małe dzieci (w wieku od 28 dni do 23 miesięcy) i dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) z zaburzeniami czynności nerek
Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cefuroksymu u dzieci z niewydolnością nerek, dlatego też stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane.

Droga podania:
Produkt leczniczy Cefuroxime Actavis można podawać w postaci wstrzyknięcia domięśniowego lub dożylnego (trwającego 3-5 minut), patrz punkt 6.6.

Podanie domięśniowe należy ograniczyć do szczególnych wskazań i (lub) wyjątkowych sytuacji klinicznych, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Nie zaleca się domięśniowego podawania leku 3 razy na dobę.
Dawek cefuroksymu większych niż 750 mg nie należy podawać domięśniowo.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cefuroksym lub jakiekolwiek leki z grupy cefalosporyn.
- Wcześniejsza nagła i (lub) ciężka reakcja nadwrażliwości na penicylinę lub na jakikolwiek inny rodzaj beta-laktamowych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna na penicylinę lub antybiotyki beta-laktamowe, ponieważ może wystąpić reakcja krzyżowa (przeciwwskazania z uwagi na stwierdzone reakcje nadwrażliwości, patrz punkt 4.3).

Jeżeli po podaniu cefuroksymu sodu wystąpią reakcje nadwrażliwości, należy zaprzestać natychmiast stosowania cefuroksymu sodu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie cefuroksymu sodu może powodować nadmierny wzrost drożdżaków *Candida*. Długotrwałe stosowanie może również prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoków i *Clostridium difficile*), co może powodować konieczność przerwania leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia cefuroksymem sodu, należy wziąć pod uwagę ryzyko zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Należy odstawić cefuroksym sodu i zastosować odpowiednie leczenie. Przeciwwskazane jest stosowanie preparatów hamujących perystaltykę jelit.

Roztwór cefuroksymu jest niezgodny z antybiotykami aminoglikozydowymi (patrz punkt 6.2).

Podczas stosowania cefuroksymu może wystąpić fałszywie dodatni wynik testu Coombsa. To może zaburzać wyniki prób krzyżowych krwi (patrz punkt 4.8).

Cefuroksym jest wydalany przez nerki. Z tego powodu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.2).

Z uwagi na ryzyko kumulacji cefuroksymu w surowicy, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, u pacjentów z klirensem kreatyniny < 10 ml/min leczenie należy przeprowadzać pod nadzorem eksperta.

U pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i kontrolować czynność nerek.

Przepisując lek pacjentom z ograniczeniem podaży sodu, należy wziąć pod uwagę zawartość sodu w cefuroksymie.

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cefuroksymu u dzieci z niewydolnością nerek, dlatego też w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania leku.

W jednej fiolce znajduje się 1,8 mmol (42 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas podawania antybiotyków cefalosporynowych w dużych dawkach pacjentom otrzymującym jednocześnie silnie działające leki moczopędne, takie jak furosemid, amfoterycyna i aminoglikozydy, ponieważ jednoczesne stosowanie z tymi lekami zwiększa ryzyko działania nefrotoksycznego.

Antybiotyki o działaniu bakteriostatycznym mogą osłabiać bakteriobójcze działanie cefalosporyn. Dlatego też nie zaleca się stosowania tetracyklin, antybiotyków makrolidowych ani chloramfenikolu w skojarzeniu z cefuroksymem.

Probenecyd hamuje wydzielanie kanalikowe cefuroksymu. Podczas jednoczesnego stosowania probenecydu stężenia cefuroksymu w osoczu są podwyższone.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, cefuroksym może wpływać na florę jelitową, prowadząc do zmniejszonego wchłaniania zwrotnego estrogenów i zmniejszenia skuteczności doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych.
W trakcie leczenia cefuroksymem doustne środki antykoncepcyjne należy uzupełniać innymi niż hormonalne metodami antykoncepcji.

Cefuroksym nie zaburza enzymatycznych metod wykrywania cukru w moczu. Można obserwować niewielkie zaburzenie wyników reakcji redukcji miedzi (roztworu Benedicta, Fehlinga, Clinitest). Jednak nie prowadzi to zwykle do uzyskania fałszywie dodatnich wyników, tak jak to można zaobserwować w przypadku niektórych innych cefalosporyn.

W celu oznaczenia stężenia glukozy we krwi lub w osoczu u pacjentów otrzymujących cefuroksym, zaleca się stosowanie metody z oksydazą glukozową lub heksokinazą. Antybiotyk nie zaburza wyników oznaczania stężenia kreatyniny metodą z pikrynianem alkalicznym.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża
Dane zebrane u ograniczonej liczby kobiet w ciąży narażonych na działanie leku nie wykazują niepożądanego wpływu cefuroksymu na przebieg ciąży lub na zdrowie płodu czy noworodka. Do chwili obecnej nie udało się zebrać żadnych innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazują żadnego szkodliwego wpływu na rozwój embrionalny i płodowy (patrz punkt 5.3). Cefuroksym przenika do embrionu (płodu) przez łożysko. Z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne, produkt leczniczy Cefuroxime Actavis należy stosować w czasie ciąży jedynie po przeprowadzeniu starannej analizy stosunku korzyści do ryzyka, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży.

Karmienie piersią
Cefuroksym przenika do mleka matki. Produkt leczniczy Cefuroxime Actavis należy stosować w okresie laktacji jedynie po przeprowadzeniu starannej analizy stosunku korzyści do ryzyka. U karmionego piersią niemowlęcia może wystąpić biegunka oraz grzybicze zakażenia błon śluzowych i należy wówczas zaprzestać karmienia piersią. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia uczulenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Stosowanie cefuroksymu może czasem wiązać się z występowaniem działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, mogących zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwania maszyn lub bezpiecznego wykonywania pracy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość jest określona przy użyciu poniższej konwencji:
bardzo często ≥ 1/10
często ≥ 1/100 do < 1/10
niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100
rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000
bardzo rzadko < 1/10 000, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W zależności od dawki i czasu trwania leczenia spodziewane jest wystąpienie u około 3% wszystkich leczonych pacjentów jednego lub więcej z niżej wymienionych działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie może prowadzić do nadkażeń wywołanych przez niewrażliwe drobnoustroje, np. *Candida*, enterokoki i *Clostridium difficile* (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia
	Rzadko	Zmniejszone stężenie hemoglobiny, agranulocytoza
	Bardzo rzadko	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Zespół choroby posurowiczej
	Bardzo rzadko	Anafilaksja (patrz punkt 4.4)
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niepokój ruchowy, nerwowość, splątanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: biegunka, nudności i wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT i LDH) oraz stężenia bilirubiny w surowicy
	Bardzo rzadko	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypki skórne, pokrzywka, świąd
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4)
	Niezbyt często	Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek. Nefrotoksyczność. Ostra martwica kanalików nerkowych występowała po spożyciu zbyt dużych dawek oraz u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego, zakrzepowe zapalenie żył i ból po wstrzyknięciu dożylnym, po szybkim wstrzyknięciu dożylnym mogą wystąpić uczucie gorąca lub nudności
	Rzadko	Gorączka polekowa
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	W trakcie stosowania cefuroksymu może występować fałszywie dodatni wynik testu Coombsa, co może zaburzać wyniki prób krzyżowych krwi.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie cefalosporyn może prowadzić do podrażnienia mózgu powodującego drgawki. Stężenie cefuroksymu w surowicy można zmniejszyć, stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny drugiej generacji
Kod ATC: J01D C02

Mechanizm działania
Wszystkie cefalosporyny (antybiotyki beta-laktamowe) hamują syntezę ściany komórkowej bakterii oraz są selektywnymi inhibitorami syntezy peptydoglikanów. Początkowe stadium działania leku polega na jego przyłączaniu do receptorów komórkowych zwanych białkami wiążącymi penicyliny (PBP, ang. Penicillin-Binding Proteins). Po przyłączeniu się antybiotyku beta-laktamowego do tych receptorów następuje zahamowanie reakcji przeniesienia fragmentu peptydowego i zablokowanie syntezy peptydoglikanu, co prowadzi do lizy bakterii.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)
Skuteczność leku zależy głównie od długości okresu, w którym stężenie leku utrzymuje się na poziomie wyższym od minimalnego stężenia hamującego wzrost patogenu.

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

- hydroliza przez beta-laktamazy. Cefuroksym może być skutecznie hydrolizowany przez poszczególne beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i kodowany chromosomalnie enzym (AmpC), który może być indukowany lub jego zdolność syntezy może zostać trwale przywrócona 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 w drobnoustrojach Gram-ujemnych;
- wypływ leku z komórki w mechanizmie pompy jonowej.

Metycylinooporne gronkowce (MRS) wykazują oporność na wszystkie obecnie dostępne antybiotyki beta-laktamowe, w tym cefuroksym.
Penicylinooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* wykazują oporność krzyżową na cefalosporyny, takie jak cefuroksym, poprzez modyfikację białek wiążących penicyliny.
Szczepy *H. influenzae* nie wytwarzające beta-laktamaz, oporne na ampicylinę (BLNAR), pomimo wrażliwości na ten antybiotyk *in vitro*, należy uznać za oporne na cefuroksym.
Szczepy *Enterobacteriaceae*, zwłaszcza *Klebsiella* spp. i *Escherichia coli*, wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), mogą być klinicznie oporne na cefalosporyny, pomimo stwierdzanej *in vitro* wrażliwości i należy uznać je za oporne.

Stężenia graniczne
Stężenia graniczne wg. EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Drobnoustrojów):

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
Enterobacteriaceae[1]	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Staphylococcus spp.	–*	–*
Streptococcus spp. (A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

Moraxella catarrhalis	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Niezwiązane z gatunkiem**	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

[1] Stężenie graniczne dotyczy jedynie dawki 1,5 g × 3 oraz *E. coli* i *Klebsiella spp*.
* Sugeruje się, że wrażliwość gronkowców na cefuroksym wynika z wrażliwości na metycylinę. Gronkowce oporne na metycylinę (oksacylinę) są oporne na cefalosporyny.
** Na podstawie farmakokinetyki surowicy.

Wrażliwość
Przewaga występowania oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, dlatego wskazane jest korzystanie z miejscowych informacji o oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli na podstawie wyżej wspomnianych informacji nie można jednoznacznie ustalić wrażliwości drobnoustrojów wywołujących niektóre zakażenia, należy zwrócić się o poradę do eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
Staphylococcus aureus (szczepy wrażliwe na metycylinę)
Staphylococcus saprophyticus°
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pyogenes
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
Proteus mirabilis
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
Staphylococcus epidermidis[+]
Staphylococcus haemolyticus[+]
Staphylococcus hominis[+]
Streptococcus pneumoniae[+,3]
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
Citrobacter freundii[+]
Citrobacter koseri[+]
Enterobacter aerogenes[+]
Enterobacter cloacae[+]
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae[+]
Moraxella catarrhalis
Naturalnie oporne drobnoustroje
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (szczepy oporne na metycylinę) [(1),(2)]
Staphylococcus epidermidis (szczepy oporne na metycylinę)
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
Acinetobacter baumannii
Burkholderia cepacia
Campylobacter spp.
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Bakterie beztlenowe
Bacteroides spp.
Clostridium difficile
Inne
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella spp.
Mycobacterium spp.
Mycoplasma spp.

° Odnosi się do danych niemieckich (marzec 2007): W czasie publikacji tabeli aktualne dane nie były dostępne. Spodziewane jest, że dane na temat wrażliwości znajdują się w podstawowej literaturze, standardowych podręcznikach i zaleceniach terapeutycznych.
(+) Występowanie oporności bakteryjnej wynosi > 50% co najmniej w jednym kraju lub regionie europejskim.
(1) Częstość występowania oporności na metycylinę wynosi we Francji około 30 do 50% wszystkich gronkowców; oporność jest zazwyczaj obserwowana w szpitalu.
(2) Gronkowce oporne na metycylinę są oporne na inne beta-laktamy.
(3) Paciorkowce oporne na penicylinę są zawsze oporne na cefuroksym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Cefuroksym słabo wchłania się z przewodu pokarmowego i jest podawany w postaci soli sodowej domięśniowo lub we wstrzyknięciu, lub w infuzji dożylnej. Po podaniu dożylnym dawek 750 mg i 1500 mg, po 15 minutach (t_{max}) maksymalne stężenie w surowicy krwi (C_{max}) wynosiło odpowiednio około 50 µg/ml i 100 µg/ml.
Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 27 µg na ml występowało około 45 minut po podaniu domięśniowym dawki 750 mg, a 8 godzin po podaniu stężenie leku w osoczu było oznaczalne.

Dystrybucja
Cefuroksym jest szeroko rozmieszczany w organizmie, a stężenia przekraczające wartości MIC większości patogenów osiągane są w płynie opłucnowym, plwocinie, kościach, płynie maziowym oraz cieczy wodnistej oka, ale w płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie lecznicze występuje tylko w stanie zapalnym opon mózgowo-rdzeniowych. Objętość dystrybucji u zdrowych osób dorosłych waha się pomiędzy 9,3 a 15,8 l/1,73 m^2. Około 33% do 50% cefuroksymu we krwi krążącej wiąże się z białkami osocza. Przenika przez barierę łożyska i był wykrywany w mleku matki.

Metabolizm
Cefuroksym jest metabolizowany jedynie w małym stopniu (< 5%).

Wydalanie
U zdrowych osób dorosłych okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w przedziale od 70 do 80 minut po podaniu domięśniowym lub dożylnym. Większość dawki cefuroksymu wydalana jest w postaci czynnej niezmienionej. Około 50% dawki wydalane jest w procesie przesączania kłębuszkowego, a około 50% - wydzielania kanalikowego w ciągu 24 godzin, przy czym przeważająca część dawki wydalana jest w ciągu 6 godzin; duże stężenia osiągane są w moczu. Niewielkie ilości cefuroksymu wydalane są z żółcią. Klirens nerkowy po podaniu dożylnym 500 mg i 1 g cefuroksymu wynosi 136,0 i 169,6 ml/min/1,73 m^2, a po podaniu domięśniowym 750 mg i 1 g cefuroksymu odpowiednio 137,9 i 146,3 ml/min/1,73 m^2. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wydalanie jest zaburzone.

Jednoczesne podawanie doustne probenecydu spowalnia wydzielanie kanalikowe cefuroksymu i zmniejsza klirens nerkowy o około 40%.

Probenecyd podany doustnie w dawce 1 g wydłużał o 63% okres półtrwania i zwiększał do 50% pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu po podaniu dożylnym 750 mg cefuroksymu.

Cefuroksym można usunąć z organizmu metodą dializy, a niewielkie ilości można usunąć metodą dializy otrzewnowej.

Liniowość, nieliniowość
Maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą zwiększają się wraz z dawką.

Farmakokinetyka u specjalnych grup pacjentów
Okres półtrwania cefuroksymu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, co wiąże się z ryzykiem kumulacji leku. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 23 ml/min, okres półtrwania w surowicy wynosi 4,2 godz., a jeśli klirens kreatyniny wynosi 5 ml/min - 22,3 godz. Dlatego też u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

W pierwszych tygodniach życia okres półtrwania w surowicy jest wydłużony u wcześniaków i noworodków urodzonych w terminie (3- do 5-krotnie przekracza wartość obserwowaną u dorosłych).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie znacząco przekraczało maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne. Przedkliniczne badania dotyczące nefrotoksyczności wykazały, że u niektórych gatunków produkt może powodować uszkodzenie nerek, gdy jest podawany w bardzo dużych dawkach. Działanie nefrotoksyczne rośnie, gdy produkt jest podawany w skojarzeniu z glicerolem i furosemidem.
Najbardziej widocznym działaniem związanym z leczeniem było uszkodzenie tkanki w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniach klinicznych *in vitro* i *in vivo*, dotyczących działania genotoksycznego, ester cefuroksymu nie wykazał wpływu o znaczeniu klinicznym. Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących możliwego działania rakotwórczego.

Badania przeprowadzone na królikach i myszach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję ani działania teratogennego. Wykazano, że cefuroksym przenika przez barierę łożyska.

Różne cefalosporyny hamują aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy w moczu szczura, jednak w przypadku podawania 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

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

Wartość pH 2,74% w/o roztworu do wstrzykiwań wodorowęglanu sodu znacząco wpływa na zabarwienie roztworu, dlatego też nie zaleca się stosowania tego roztworu do rozcieńczania cefuroksymu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Jednak w razie konieczności, u pacjentów otrzymujących w postaci infuzji roztwór do wstrzykiwań wodorowęglanu sodu, cefuroksym w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można wprowadzać przez rurkę zestawu do infuzji.

Cefuroksymu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać w strzykawce z antybiotykami aminoglikozydowymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Sporządzony roztwór
Stabilność chemiczną i fizyczną sporządzonego roztworu wykazano przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć niezwłocznie. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zazwyczaj czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, jeśli rozpuszczanie (rozcieńczanie) odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania sporządzonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 20 ml ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip off*.

Wielkości opakowań:
1 fiolka, 5 fiolek, 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczanie należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych. Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera widocznych strąceń i przebarwień. Należy użyć jedynie klarowny roztwór, niezawierający widocznych strąceń.

Sporządzanie roztworu

Roztwór do podawania domięśniowego
Dodać 3 ml wody do wstrzykiwań do produktu leczniczego Cefuroxime Actavis, 750 mg. Delikatnie potrząsnąć w celu uzyskania mętnej zawiesiny.

Roztwór do podawania dożylnego
Rozpuścić produkt leczniczy Cefuroxime Actavis w wodzie do wstrzykiwań, używając 6 ml na 750 mg. Sporządzony roztwór powinien mieć żółtawą barwę.

Zawartość i stężenia cefuroksymu w postaci roztworu przedstawiono w tabeli poniżej.

Zawartość cefuroksymu w fiolce (mg)	Droga podania	Objętość dodawanego rozpuszczalnika (ml)	Końcowa objętość roztworu (ml)	Stężenie roztworu (mg/ml)
250	domięśniowo	1	1,2	208
	dożylnie w postaci szybkiego wstrzyknięcia (*bolus*)	2	2,2	114
750	domięśniowo	3	3,5	214
	dożylnie w postaci szybkiego wstrzyknięcia (*bolus*)	6	6,7	112
1500	dożylnie w postaci szybkiego wstrzyknięcia (*bolus*)	15	16,2	93
	infuzja dożylna	50	51,2	29

Cefuroksym jest zgodny z większością zazwyczaj stosowanych płynów do podawania dożylnego i roztworów elektrolitów. Do rozpuszczania zaleca się wodę do wstrzykiwań, a następnie do rozcieńczenia (przed podaniem dożylnym) - wodę do wstrzykiwań, 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy Cefuroxime Actavis jest również zgodny z roztworem Hartmanna i 0,18% roztworem chlorku sodu z 4% roztworem glukozy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

Pozwolenie nr: 17930

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

02.03.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.03.2011 r.