

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cefuroxim Kabi 750 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 750 mg cefuroximu (jako 789 mg sodné soli cefuroximu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 40,63 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok (prášek pro injekci/infuzi).

Bílý až smetanově zbarvený prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cefuroxim Kabi je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dospělých a dětí včetně novorozenců (od narození) (viz body 4.4 a 5.1).

- Komunitní pneumonie.
- Akutní exacerpace chronické bronchitidy.
- Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy.
- Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a infekce ran.
- Intraabdominální infekce (viz bod 4.4).
- Profylaxe infekce při gastrointestinálních (včetně ezofageálních), ortopedických, kardiovaskulárních a gynekologických chirurgických výkonech (včetně císařského řezu).

V léčbě a prevenci infekcí, u kterých je velká pravděpodobnost, že jsou způsobeny anaerobními organismy, je třeba podávat cefuroxim s dalšími vhodnými antibiotiky.

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulka 1. Dospělí a děti ≥ 40 kg

Indikace	Dávka
Komunitní pneumonie a akutní exacerpace chronické bronchitidy	750 mg každých 8 hodin (intravenózně nebo intramuskulárně)

Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a infekce ran	
Intraabdominální infekce	
Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy	1,5 g každých 8 hodin (intravenózně nebo intramuskulárně)
Závažné infekce	750 mg každých 6 hodin (intravenózně) 1,5 g každých 8 hodin (intravenózně)
Profylaxe infekce při gastrointestinálních, gynekologických (včetně císařského řezu) a ortopedických chirurgických výkonech	1,5 g při úvodu do anestezie. Tato dávka může být doplněna dvěma 750 mg dávkami (intramuskulárně) po 8 a 16 hodinách.
Profylaxe infekce při kardiovaskulárních a ezofageálních chirurgických výkonech	1,5 g při úvodu do anestezie, poté 750 mg (intramuskulárně) každých 8 hodin po dobu dalších 24 hodin.

Tabulka 2. Děti < 40 kg

	Kojenci a batolata > 3 týdny a děti < 40 kg	Kojenci (od narození do 3 týdnů)
Komunitní pneumonie	30 až 100 mg/kg/den (intravenózně) podaných ve 3 nebo 4 rozdělených dávkách pro většinu infekcí je vhodná dávka 60 mg/kg/den	30 až 100 mg/kg/den (intravenózně) podaných ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách (viz bod 5.2)
Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy		
Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a infekce ran		
Intraabdominální infekce		

Porucha funkce ledvin

Cefuroxim je primárně vylučován ledvinami. Proto se, stejně jako u všech takových antibiotik, u pacientů s výraznou poruchou funkce ledvin doporučuje snížení dávek přípravku Cefuroxim Kabi z důvodu kompenzace jeho pomalejšího vylučování.

Tabulka 3. Doporučené dávky přípravku Cefuroxim Kabi u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu	T _{1/2} (hodiny)	Dávka (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Není nutné snižovat standardní dávku (750 mg až 1,5 g třikrát denně).
10–20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg dvakrát denně
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg jednou denně
Pacienti na hemodialýze	3,75	Na konci každé dialýzy je nutné podat další dávku 750 mg intravenózně nebo intramuskulárně; navíc k parenterálnímu podání lze sodnou sůl cefuroximu přidat k peritoneální dialyzační tekutině (obvykle 250 mg na každé 2 litry dialyzační tekutiny).
Pacienti se selháním ledvin na kontinuální arteriovenózní hemodialýze (CAVH) nebo vysokoprůtokové hemofiltraci (HF) na jednotkách intenzivní péče	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dvakrát denně; při nízkoprůtokové hemofiltraci se postupuje podle doporučeného dávkování pro poruchu funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Cefuroxim se primárně vylučuje ledvinami. U pacientů s poruchou funkce jater se neočekává, že by měla vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

Způsob podání

Přípravek Cefuroxim Kabi je třeba podávat intravenózně po dobu 3 až 5 minut přímo do žíly, nebo pomocí intravenózní kanyly nebo infuze po dobu 30 až 60 minut, nebo hlubokou intramuskulární injekcí.

Intramuskulární injekce má být aplikována do relativně velkého svalu a do jednoho místa nemá být aplikováno více než 750 mg. Pro dávky vyšší než 1,5 g má být použito intravenózní podání. Instrukce týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na cefuroxim nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se známou přecitlivělostí na cefalosporinová antibiotika.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce) na jakýkoli jiný typ betalaktamových antibiotik (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Stejně jako u všech betalaktamových antibiotik byly hlášeny závažné, někdy fatální, hypersenzitivní reakce. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutního alergického spasmu koronárních arterií, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8). V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být léčba cefuroximem okamžitě ukončena a musí být zahájena příslušná léčebná opatření.

Před zahájením léčby je zapotřebí prověřit, zda pacient nemá v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na cefuroxim, jiné cefalosporiny nebo na jiné typy betalaktamových antibiotik. Opatrnost je zapotřebí při podávání cefuroximu pacientům s méně závažnými hypersenzitivními reakcemi na jiná betalaktamová antibiotika v anamnéze.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou cefuroximem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce včetně: Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

V době předepisování léku mají být pacienti poučeni o znamkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cefuroxim má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se při podávání cefuroximu u pacienta rozvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN nebo DRESS, léčba cefuroximem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

Současná léčba silnými diuretiky nebo aminoglykosidy

Cefalosporinová antibiotika ve vysokých dávkách je třeba podávat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni silnými diuretiky, jako je furosemid nebo aminoglykosidy. Při použití této kombinace byla hlášena porucha funkce ledvin. U starších pacientů a u pacientů se známou již existující poruchou funkce ledvin je třeba funkci ledvin monitorovat (viz bod 4.2).

Prerůstání necitlivých mikroorganismů

Při používání cefuroximu může dojít k prerůstání kvasinky rodu *Candida*. Prodloužené používání může rovněž vést k prerůstání dalších necitlivých mikroorganismů (např. enterokoků a bakterií *Clostridium difficile*), které může vyžadovat přerušování léčby (viz bod 4.8).

Při léčbě cefuroximem byl zaznamenán výskyt pseudomembranózní kolitidy související s léčbou antibiotiky, která může být, co se závažnosti týče, mírná až život ohrožující. Tuto diagnózu je nutné zvážit u pacientů s průjmem, který se objeví během nebo po podávání cefuroximu (viz bod 4.8). Je nutné zvážit

přerušení léčby cefuroximem a zahájení specifické léčby infekce způsobené bakterií *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

Intraabdominální infekce

Kvůli svému spektru účinnosti není cefuroxim vhodný k léčbě infekcí způsobených gramnegativními nefermentujícími bakteriemi (viz bod 5.1).

Interference s diagnostickými testy

Vývoj pozitivního Coombsova testu v souvislosti s použitím cefuroximu může interferovat s křížovou krevní zkouškou (viz bod 4.8).

Slabou interferenci lze pozorovat při použití metod založených na redukci mědi (Benediktova a Fehlingova zkouška, Clinitest). Nemělo by to však vést k falešně pozitivním výsledkům, jaké lze pozorovat u některých jiných cefalosporinů.

Při testu s ferrikyanidem může dojít k falešně negativnímu výsledku, proto se ke stanovení hladin glukózy v krvi/plazmě u pacientů léčených sodnou solí cefuroximu doporučuje použít buď glukózooxidázovou nebo hexokinázovou metodu.

Důležité informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 40,63 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku

Intrakamerální použití a oční poruchy

Přípravek Cefuroxime Kabi není dostupný v lékové formě určené k intrakamerálnímu podání. Individuální případy a skupiny závažných očních nežádoucích účinků byly hlášeny po neschváleném intrakamerálním podání léčivých přípravků obsahujících sodnou sůl cefuroximu připravených z injekčních lahviček schválených pro intravenózní/intramuskulární podání. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly makulární edém, edém sítnice, odchlípení sítnice, retinální toxicitu, poškození zraku, snížení zrakové ostrosti, rozmazané vidění, zkalení rohovky a edém rohovky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cefuroxim se vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Podávání současně s probenecidem se nedoporučuje. Současné podávání probenecidu prodlužuje vylučování antibiotika a vede ke zvýšeným maximálním hladinám v séru.

Potenciálně nefrotoxické léčivé přípravky a kličková diuretika

Léčba vysokou dávkou cefalosporinů vyžaduje opatrnost u pacientů, kteří užívají silná diuretika (např. furosemid) nebo potenciálně nefrotoxické přípravky (např. aminoglykosidová antibiotika), protože nelze vyloučit, že tyto kombinace léčiv způsobují poškození funkce ledvin.

Jiné interakce

Stanovení hladiny glukózy v krvi/plazmě: viz bod 4.4.

Společné použití s perorálními antikoagulanty může vést ke zvýšení hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (international normalised ratio, INR).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů týkajících se použití cefuroximu u těhotných žen. Studie se zvířaty neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Cefuroxim Kabi má být předepisován těhotným ženám pouze v případě, kdy prospěch z léčby převáží možná rizika.

Bylo prokázáno, že cefuroxim prochází placentou a v amniální tekutině i v pupečníkové krvi dosahuje po intramuskulárním nebo intravenózním podání matce terapeutických hladin.

Kojení

Cefuroxim se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Nežádoucí reakce se při terapeutických dávkách neočekávají, ačkoli riziko průjmu a mykotických infekcí sliznic nelze vyloučit. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu cefuroximem musí být učiněno po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Žádné údaje týkající se účinku sodné soli cefuroximu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Reprodukční studie se zvířaty neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky cefuroximu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě známých nežádoucích účinků však není pravděpodobné, že by cefuroxim měl vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou neutropenie, eosinofilie, přechodný vzestup hladiny jaterních enzymů nebo bilirubinu, zvláště u pacientů s již existujícím jaterním onemocněním, nebyl však prokázán škodlivý vliv na játra a reakce v místě aplikace.

Kategorie četností přiřazené nežádoucím účinkům níže jsou odhady, protože pro většinu nežádoucích účinků nejsou vhodné údaje pro výpočet incidence k dispozici. Incidence nežádoucích účinků souvisejících se sodnou solí cefuroximu se navíc může lišit v závislosti na indikaci.

Ke stanovení četnosti velmi častých až vzácných nežádoucích účinků byly použity údaje z klinických studií. Četnosti přiřazené všem ostatním nežádoucím účinkům (tj. těm, které se objevovaly s četností $<1/10,000$) byly určeny převážně za použití údajů získaných po uvedení přípravku na trh a vztahují se spíše k hlášenému výskytu než ke skutečné četnosti.

Nežádoucí účinky související s léčbou, všech stupňů závažnosti, jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA, jejich četnosti a stupně závažnosti. Ke klasifikaci nežádoucích účinků byla použita následující úmluva: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; velmi vzácné $< 1/10\,000$ a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Není známo
<u>Infekce a infestace</u>			přerůstání kvasinky <i>Candida</i> , přerůstání <i>Clostridium difficile</i>
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	neutropenie, eosinofilie, pokles koncentrace hemoglobinu	leukopenie, pozitivní Coombsův test	trombocytopenie, hemolytická anémie
<u>Poruchy imunitního systému</u>			léková horečka, intersticiální nefritida, anafylaxe, kožní vaskulitida
<u>Srdeční poruchy</u>			Kounisův syndrom

<u>Gastrointestinální poruchy</u>		gastrointestinální poruchy	pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	přechodné zvýšení jaterních enzymů	přechodné zvýšení bilirubinu	
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>		kožní vyrážka, kopřivka a pruritus	erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza a Stevensonův-Johnsonův syndrom, angioneurotický edém, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>			zvýšení sérového kreatininu, zvýšení dusíku močoviny v krvi a snížení clearance kreatininu (viz bod 4.4)
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	reakce v místě aplikace injekce, které mohou zahrnovat bolest a tromboflebitidu		
<i>Popis vybraných nežádoucích účinků</i> Cefalosporiny jako skupina mají tendenci k absorpci na povrch buněčné membrány červených krvinek a reagují s protilátkami zaměřenými proti léčivému přípravku, čímž způsobují pozitivní Coombsův test (který může interferovat s křížovou zkouškou krve) a ve velmi vzácných případech hemolytickou anémii. Bylo pozorováno přechodné zvýšení jaterních enzymů nebo bilirubinu v séru, které je obvykle reverzibilní. Bolest v místě aplikace intramuskulární injekce je více pravděpodobná při vyšších dávkách. Není však pravděpodobné, že by vedla k přerušení léčby.			

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil sodné soli cefuroximu u dětí je stejný jako bezpečnostní profil u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování může mít neurologické následky, včetně encefalopatie, křečí a kómatu. Příznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud nemají dostatečně sníženou dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny cefuroximu lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny II. generace, ATC kód: J01DC02

Mechanismus účinku

Cefuroxim inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií po navázání na proteiny vázající penicilin (PBP, penicillin binding protein). To vede k přerušení biosyntézy buněčné stěny (peptidoglykanu), což způsobuje lýzu bakteriální buňky a její smrt.

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na cefuroxim může být způsobena jedním nebo více následujícími mechanismy:

- hydrolýza betalaktamázy včetně (ale ne pouze) širokospektrých betalaktamáz (ESBL) a Amp-C enzymy, které mohou být indukované nebo stabilně potlačené u určitých druhů aerobních gramnegativních bakterií
- snížení afinity proteinů vázajících penicilin k cefuroximu
- nepropustnost zevní membrány, což omezuje přístup cefuroximu k proteinům vázajícím penicilin u gramnegativních bakterií
- bakteriální efluxní pumpy.

U organismů se získanou rezistencí na jiné injekční cefalosporiny lze očekávat rezistenci na cefuroxim. V závislosti na mechanismu rezistence mohou organismy se získanou rezistencí na penicilin vykazovat sníženou citlivost nebo rezistenci na cefuroxim.

Hraniční hodnoty pro sodnou sůl cefuroximu

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) jsou následující (verze 6.0, platná od 01.01.2016):

Mikroorganismus	Hraniční hodnoty (mg/l)	
	<u>Citlivý</u>	<u>Rezistentní</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8 ²
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ³	poznámka ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C a G	poznámka ⁴	poznámka ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococci</i> – viridující skupiny	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Druhově nespecifické hraniční hodnoty	≤4	>8

¹ Hraniční hodnoty cefalosporinů pro *Enterobacteriaceae* budou detekovat všechny klinicky významné mechanismy rezistence (včetně ESBL a plazmidem mediované AmpC). Některé izoláty, které produkují betalaktamázu, jsou citlivé nebo intermediárně rezistentní k 3. nebo 4. generaci cefalosporinů s těmito hraničními hodnotami a je třeba je hlásit, když budou testovány, tzn. přítomnost nebo absence ESBL sama o sobě nemá vliv na zařazení do kategorie citlivosti. ESBL detekce a charakterizace jsou doporučovány za účelem veřejného zdraví a kontroly infekcí.

² Hraniční hodnoty jsou založené na terapii vysokými dávkami (1,5 g × 3) a vztahují se pouze k *E. coli*, *Klebsiella* spp. a *P. mirabilis*.

³ Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je odvozena od citlivosti k cefoxitinu s výjimkou cefiximu, ceftazidimu, ceftibutenu a ceftolozan-tazobaktamu, které nemají hraniční hodnoty a nemají se tak používat k léčbě stafylokokových infekcí. Některé methicilin-rezistentní *S. aureus* jsou citlivé k ceftarolinu a ceftobiprolu.

⁴ Citlivost streptokoků skupiny A, B, C a G k cefalosporinům je odvozena od citlivosti k benzylpenicilinu.

Mikrobiologická citlivost

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit geograficky a s časem; lokální informace o rezistenci jsou pak potřebné, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Když je to nutné, je třeba získat doporučení odborného lékaře, pokud je místní prevalence rezistence známá a pokud je užitek z použití látky alespoň u některých typů infekcí sporný.

Cefuroxim je obvykle účinný proti následujícím mikroorganismům *in vitro*.

Běžně citlivé druhy
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismy, u kterých může být problém získaná rezistence
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridující skupina)
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Citrobacter</i> spp. s výjimkou <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. s výjimkou <i>E. aerogenes</i> a <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. s výjimkou <i>P. Penneri</i> a <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampozitivní anaerobní:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegativní anaerobní:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Přirozeně rezistentní mikroorganismy
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</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>Grampozitivní anaerobní:</u>
<i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegativní anaerobní:</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Další:</u>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.

^s Všechny *S. aureus* rezistentní na methicilin jsou rezistentní na cefuroxim.

Bylo prokázáno, že *in vitro* účinnost sodné soli cefuroximu a aminoglykosidových antibiotik v kombinaci byla přinejmenším aditivní s občasným průkazem synergického účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním (i.m.) podání cefuroximu zdravým dobrovolníkům se střední maximální koncentrace v séru pohybovaly v rozmezí od 27 do 35 µg/ml pro dávku 750 mg a od 33 do 40 µg/ml pro dávku 1000 mg a byly dosaženy během 30 až 60 minut po podání. Po intravenózním (i.v.) podání dávek 750 a 1500 mg byly sérové koncentrace po 15 minutách přibližně 50 a 100 µg/ml.

AUC a C_{max} se zvyšovaly lineárně se zvýšením dávky při jednotlivé dávce v rozmezí od 250 do 1000 mg po i.m. a i.v. podání. U zdravých dobrovolníků nebyla po opakovaném intravenózním podání dávky 1500 mg každých 8 hodin prokázána akumulace cefuroximu v séru.

Distribuce

Vazba na bílkoviny byla 33 až 50 % v závislosti na způsobu použité metodiky. Průměrný distribuční objem se pohyboval v rozmezí od 9,3 do 15,8 l/1,73 m² po i.m. nebo i.v. podání při rozmezí dávek od 250 do 1000 mg. Koncentrací cefuroximu přesahujících minimální inhibiční hladiny pro běžné patogeny lze dosáhnout v tonzile, tkáních siní, bronchiální sliznici, kostech, pleurální tekutině, kloubní tekutině, synoviální tekutině, intersticiální tekutině, žluči, sputu a komorové tekutině. Při zánětu mozkových blan prochází cefuroxim hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Cefuroxim není metabolizován.

Eliminace

Cefuroxim se vylučuje v nezměněné formě glomerulární filtrací a renální tubulární sekrecí. Sérový poločas po i.m. nebo i.v. injekci je přibližně 70 minut. Během 24 hodin po podání dochází k téměř úplnému vyloučení (85 až 90 %) nezměněného cefuroximu v moči. Většina cefuroximu se vyloučí během prvních 6 hodin. Průměrná renální clearance se pohybuje v rozmezí od 114 do 170 ml/min/1,73 m² po i.m. nebo i.v. podání při rozmezí dávek od 250 do 1000 mg.

Zvláštní populace

Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyl po jednorázovém podání i.v. bolusové injekce 1000 mg cefuroximu ve formě sodné soli pozorován rozdíl ve farmakokinetice.

Starší pacienti

Po i.m. nebo i.v. podání je absorpce, distribuce a exkrece cefuroximu u starších pacientů podobná jako u mladších pacientů s odpovídající funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost, že budou mít sníženou funkci ledvin, je třeba u nich věnovat pozornost výběru dávky cefuroximu a může být vhodné funkci ledvin monitorovat (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Bylo prokázáno, že u novorozenců je podle gestačního věku sérový poločas cefuroximu významně prodloužený. U starších kojenců (ve věku > 3 týdny) a u dětí však byl zaznamenaný sérový poločas 60 až 90 minut podobný poločasu pozorovanému u dospělých pacientů.

Porucha funkce ledvin

Cefuroxim je primárně vylučován ledvinami. Stejně jako u všech takových antibiotik se u pacientů se zřejmou poruchou funkce ledvin (tj. $Cl_{CR} < 20$ ml/min) doporučuje snížení dávky cefuroximu ke kompenzaci jeho pomalejší exkrece (viz bod 4.2). Cefuroxim je účinně odstraňován hemodialýzou a peritoneální dialýzou.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že je cefuroxim primárně eliminován ledvinami, neočekává se, že by porucha funkce jater měla vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Bylo prokázáno, že u cefalosporinů je nejdůležitějším farmakokineticko-farmakodynamickým indexem korelujícím s *in vivo* účinností procento dávkovacího intervalu (%T), tedy koncentrace nevázané látky, která zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) cefuroximu pro jednotlivé cílové druhy (tj. %T>MIC).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící kancerogenitu nebyly provedeny, k dispozici však nejsou žádné důkazy, které by naznačovaly na karcinogenní potenciál.

Aktivita gama-glutamyl-transpeptidázy v moči potkanů je inhibována různými cefalosporiny, hladina inhibice je však u cefuroximu nižší. To může mít význam při interferenci s klinickými laboratorními testy u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s aminoglykosidovými antibiotiky.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Během intravenózní infuze nesmí být cefuroxim mísen s roztoky obsahujícími jiné léčivé látky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 2 roky

Po rekonstituci: Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 5 hodin při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15ml bezbarvé skleněné injekční lahvičky typu II uzavřené silikonovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s modrým plastovým flip-off uzávěrem.

Velikosti balení:

1 injekční lahvička

10 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k rekonstituci

Tabulka 4. Doplnující objemy a koncentrace roztoků/suspenze, které mohou být užitečné, pokud jsou vyžadovány frakcionované dávky

Doplnující objemy a koncentrace roztoků/suspenze, které mohou být užitečné, pokud jsou vyžadovány frakcionované dávky				
Velikost injekční lahvičky		Množství vody, které je potřeba přidat (ml)	Přibližná koncentrace cefuroximu (mg/ml)**	Výsledná forma
750 mg	intramuskulárně	3 ml	216	Suspenze
	intravenózní bolus	alespoň 6 ml	116	Roztok
	intravenózní infuze	alespoň 6 ml*	116	Roztok

* Rekonstituovaný roztok, který je třeba přidat k 50 nebo 100 ml kompatibilního infuzního roztoku (viz informace týkající se kompatibility níže)

** Výsledný objem roztoku/suspenze cefuroximu v rekonstitučním médiu je zvýšen vlivem objemového faktoru léčivé látky, což vede k uvedeným koncentracím v mg/ml.

Stejně jako u jiných parenterálních léčivých přípravků zkontrolujte před podáním rekonstituovaný roztok nebo suspenzi vizuálně, zda neobsahuje částice, a zda není nesprávně zabarven(a).

Intramuskulární injekce: Po přidání daného množství ředícího roztoku pro intramuskulární injekci vzniká suspenze.

Intravenózní bolusová injekce nebo intravenózní infuze: Roztok může být použit pouze tehdy, je-li čirý a bez přítomnosti částic.

Používají se roztoky a suspenze, jejichž zabarvení je čiré až žluté, toto zabarvení závisí na koncentraci, na ředícím roztoku a na podmínkách uchovávání.

Příprava roztoku pro intravenózní infuzi:

Přípravek Cefuroxim Kabi má být rekonstituován podle návodu k rekonstituci s vodou jako ředícím roztokem pro vznik intravenózní injekce (viz tabulka 4 výše).

Před podáním intravenózní infuze má být provedeno další ředění za použití 50-100 ml některého z níže uvedených kompatibilních infuzních roztoků:

Sodná sůl cefuroximu je kompatibilní s následujícími infuzními tekutinami. Udrží si svoji účinnost po dobu až 5 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C v následujících roztocích:

- voda pro injekci
- 0,9% roztok chloridu sodného
- 5% roztok glukózy

Pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/293/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.4.2009

Datum posledního prodloužení registrace: 05.03.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 5. 2023