

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefuroxim Kabi 1500 mg
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1500 mg cefuroxímu (vo forme sodnej soli cefuroxímu 1578 mg).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 81,26 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok (prášok na injekciu/infúziu) .
Biely až krémový prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefuroxim Kabi je indikovaný na liečbu dole uvedených infekcií u dospelých a detí, vrátane novorodencov (od narodenia) (pozri časti 4.4. a 5.1):

- komunitná pneumónia,
- akútna exacerácia chronickej bronchitídy,
- komplikované infekcie močových ciest, vrátane pyelonefritídy,
- infekcie mäkkých tkanív: celulitída, erysipelas, infekcie rán,
- intraabdominálne infekcie (pozri časť 4.4),
- profylaxia infekcie pri gastrointestinálnych (vrátane ezofageálnych), ortopedických, kardiovaskulárnych a gynekologických chirurgických zákrokoch (vrátane cisárskeho rezu).

Pri liečbe a prevencii infekcií, u ktorých je veľmi pravdepodobné, že sú spôsobené aj anaeróbnymi organizmami, sa má cefuroxím podávať s ďalšími vhodnými antibiotikami.

Vhodnosť použitia antibakteriálnych látok sa má zvažovať s ohľadom na oficiálne odporúčania.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľka 1. Dospelí a deti ≥ 40 kg

Indikácia	Dávka
Komunitná pneumónia a akútne exacerbácie chronickej bronchitídy	750 mg každých 8 hodín (intravenózne alebo intramuskulárne)
Infekcie mäkkých tkanív: celulitída, erysipelas a infekcie rán	
Intraabdominálne infekcie	
Komplikované infekcie močových ciest vrátane pyelonefritídy	1,5 g každých 8 hodín (intravenózne alebo intramuskulárne)
Závažné infekcie	750 mg každých 6 hodín (intravenózne) 1,5 g každých 8 hodín (intravenózne)
Profylaxia infekcie pri gastrointestinálnych, gynekologických (vrátane cisárskeho rezu) a ortopedických chirurgických zákrokoch	1,5 g pri úvode do anestézie, táto dávka môže byť doplnená dvomi 750 mg dávkami (intramuskulárne) po 8 a 16 hodinách
Profylaxia infekcie pri kardiovaskulárnych a ezofagiálnych chirurgických zákrokoch	1,5 g pri úvode do anestézie, potom 750 mg (intramuskulárne) každých 8 hodín po dobu ďalších 24 hodín

Tabuľka 2. Deti <40 kg

	Dojčatá a batolátá > 3 týždne a deti < 40 kg	Dojčatá (od narodenia do 3 týždňov)
Komunitná pneumónia	30 až 100 mg/kg/deň (intravenózne) podávaných v 3 alebo 4 rozdelených dávkach; pre väčšinu infekcií je vhodná dávka 60 mg/kg/deň	30 až 100 mg/kg/deň (intravenózne) podávaných v 2 alebo 3 rozdelených dávkach (pozri časť 5.2)
Komplikované infekcie močových ciest vrátane pyelonefritídy		
Infekcie mäkkých tkanív: celulitída, erysipelas a infekcie rán		
Intraabdominálne infekcie		

Porucha funkcie obličiek

Cefuroxím sa primárne vylučuje obličkami. Preto sa, rovnako ako u všetkých takýchto antibiotík, odporúča u pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek znížiť dávky Cefuroximu Kabi, aby sa kompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie.

Tabuľka 3. Odporúčané dávkovanie Cefuroximu Kabi pri poruche funkcie obličiek

Klírens kreatinínu	T _{1/2} (hodiny)	Dávka (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	nie je nutné znížiť štandardnú dávku (750 mg až 1,5 g trikrát denne)
10 - 20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg dvakrát denne
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg jedenkrát denne
Pacienti na hemodialýze	3,75	na konci každej dialýzy sa má podať ďalšia dávka 750 mg intravenózne alebo intramuskulárne; okrem parenterálneho podania sa môže sodná soľ cefuroxímu pridať k peritoneálnej dialyzačnej tekutine (zvyčajne 250 mg na každé 2 litre dialyzačnej tekutiny)
Pacienti so zlyhaním obličiek na kontinuálnej arteriovenózne hemodialýze (CAVH) alebo vysokoprietokovej hemofiltrácii (HF) na jednotkách intenzívnej starostlivosti	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dvakrát denne; pri nízkopriekovej hemofiltrácii sa postupuje podľa odporúčaného dávkovania pre poruchy funkcie obličiek

Porucha funkcie pečene

Cefuroxím sa primárne vylučuje obličkami. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neočakáva, že by mala vplyv na farmakokinetiku cefuroxímu.

Spôsob podávania

Cefuroxím Kabi sa má podávať intravenóznou injekciou po dobu 3 až 5 minút priamo do žily alebo cez intravenóznou kanylu alebo infúziu po dobu 30 až 60 minút alebo hlbokou intramuskulárnou injekciou. Intramuskulárna injekcia sa má podať dostatočne hlboko do relatívne veľkého svalu a na jedno miesto sa nemá podať viac ako 750 mg. Dávky vyššie ako 1, 5 g sa majú podať intravenóznou aplikáciou. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na cefuroxím alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so známou precitlivosťou na cefalosporínové antibiotiká.
- Závažná hypersenzitivita (napr. anafylaktická reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámových antibiotík (penicilín, monobaktámy a karbapenémy) v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Rovnako ako u všetkých betalaktámových antibiotík boli hlásené niekedy závažné a fatálne hypersenzitívne reakcie. Boli hlásené reakcie z precitlivenosti, ktoré progredovali do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny artériosťazmus, ktorý môže vyústiť do infarktu myokardu, pozri časť 4.8). V prípade závažných hypersenzitívnych reakcií sa musí liečba cefuroxímom ihneď ukončiť a musia sa prijať náležité pohotovostné opatrenia.

Pred začiatkom liečby je potrebné si overiť, či má pacient v anamnéze závažné hypersenzitívne reakcie na cefuroxím, na iné cefalosporínové alebo iné typy betalaktámových antibiotík. Je potrebné byť opatrný, ak sa cefuroxím podáva pacientom s anamnézou menej závažných hypersenzitívnych reakcií na iné betalaktámové antibiotiká.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCARS)

V súvislosti s liečbou cefuroxímom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8), zahŕňajúce: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pacienti majú byť pri predpisovaní lieku oboznámení s prejavmi a príznakmi a majú byť pozorne sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa objavia prejavy a príznaky svedčiace o týchto reakciách, liečba cefuroxímom sa má ihneď ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Ak sa u pacienta počas užívania cefuroxímu vyskytla závažná reakcia, ako napríklad SJS, TEN alebo DRESS, liečba cefuroxímom sa u tohto pacienta nesmie nikdy opäť začať.

Súčasná liečba so silnými diuretikami alebo aminoglykozidmi

Opatrne sa musia podávať cefalosporínové antibiotiká vo vysokých dávkach pacientom, ktorí sa súčasne liečia silnými diuretikami ako napr. furosemidom alebo aminoglykozidmi. Pri použití týchto kombinácií bola hlásená porucha funkcie obličiek. U starších pacientov a u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek je potrebné monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

Premnoženie necitlivých mikroorganizmov

Pri používaní cefuroxímu môže dôjsť k premnoženiu kvasinky *Candida*. Dlhodobé používanie môže viesť k premnoženiu iných necitlivých mikroorganizmov (napr. enterokokov a *Clostridium difficile*), ktoré môže vyžadovať prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Pri liečbe cefuroxímom bol zaznamenaný výskyt pseudomembranóznej kolitídy súvisiacej s liečbou antibiotikami, ktorá môže byť mierna až život ohrozujúca. Túto diagnózu je nutné vziať do úvahy u pacientov s hnačkou, ktorá sa objaví počas alebo po podávaní cefuroxímu (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť prerušenie liečby cefuroxímom a začatie špecifickej liečby infekcie spôsobenej *Clostridium difficile*. Nesmú sa podávať lieky, ktoré spomaľujú črevnú peristaltiku.

Intraabdominálne infekcie

Kvôli svojmu spektru účinnosti nie je cefuroxím vhodný na liečbu infekcií spôsobených gramnegatívnymi nefermentujúcimi baktériami (pozri časť 5.1).

Interferencia s diagnostickými testami

Výskyt pozitívneho Coombsovho testu v súvislosti s použitím cefuroxímu môže interferovať s krížnou krvnou skúškou (pozri časť 4.8).

Slabú interferenciu je možné pozorovať pri použití metód založených na redukcii medi (Benediktova a Fehlingova skúška, Clinitest). Avšak, nemalo by to viesť k falošne pozitívnym výsledkom, aké je možné pozorovať u niektorých iných cefalosporínoch.

Pri ferokyanidovom teste môže dôjsť k falošne negatívnemu výsledku, preto sa na určenie hladín glukózy v krvi/plazme u pacientov liečených sodnou soľou cefuroxímu odporúča použiť buď metódu glukózooxidázy alebo hexokinázy.

Dôležité informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 81,26 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Intrakamerálne použitie a poruchy oka

Cefuroxim Kabi nie je určený na intrakamerálne použitie (t. j. na podanie formou intraokulárnej injekcie do prednej komory oka). Po neschválenom intrakamerálnom použití sodnej soli cefuroxímu, ktorá pochádzala z injekčných liekoviek schválených na intravenózne/intramuskulárne podanie boli hlásené individuálne prípady a kombinácie závažných očných nežiaducich reakcií. Tieto reakcie

zahŕňali edém makuly, edém sietnice, odlúpenie sietnice, toxické účinky na sietnicu, poruchu zraku, zníženú zrakovú ostrosť, rozmazané videnie, zákal rohovky edém rohovky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cefuroxím sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Podávanie súčasne s probenecidom sa neodporúča. Súčasné podávanie probenecidu predlžuje vylučovanie antibiotika a vedie k zvýšeným maximálnym hladinám v sére

Potenciálne nefrotoxické lieky a kľúčkové diuretiká

Je potrebné byť opatrný pri liečbe vysokými dávkami cefalosporínov u pacientov, ktorí užívajú silné diuretiká (ako napr. furosemid) alebo potenciálne nefrotoxické lieky (ako napr. aminoglykozidové antibiotiká), pretože sa nedá vylúčiť, že táto kombinácia liekov spôsobuje poruchu funkcie obličiek.

Iné interakcie

Stanovenie hladiny glukózy v krvi/plazme: pozri časť 4.4

Súčasné použitie s perorálnymi antikoagulanciami môže viesť k zvýšeniu hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio - INR).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa použitia cefuroxímu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Cefuroxim Kabi sa má predpísať tehotným ženám, iba ak prínos liečby preváži možné riziká.

Preukázalo sa, že cefuroxím prechádza placentou a v amniálnej tekutine a pupočníkovej krvi dosahuje terapeutické hladiny po intramuskulárnom alebo intravenóznom podaní matke.

Dojčenie

Cefuroxím sa v malom množstve vylučuje do materského mlieka. Nežiaduce účinky sa pri terapeutických dávkach neočakávajú, hoci sa nedá vylúčiť riziko hnačiek a plesňových infekcií slizníc. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu cefuroxímom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu terapie pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa účinku sodnej soli cefuroxímu na fertilitu človeka. Reprodukčné štúdie u zvierat nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zistenie vplyvu cefuroxímu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, na základe známych nežiaducich účinkov nie je pravdepodobné, že by cefuroxím mal vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú neutropénia, eozinofília, prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov alebo bilirubínu, najmä u pacientov s už existujúcim ochorením pečene, nepreukázal sa však škodlivý vplyv na pečeň a reakcie v mieste vpichu.

Frekvencia výskytu pripísaná nežiaducim účinkom uvedeným nižšie sa stanovila odhadom, keďže pre väčšinu účinkov neexistujú vhodné údaje na vypočítanie frekvencie výskytu. Okrem toho výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich so sodnou soľou cefuroxímu sa môže líšiť aj podľa indikácie.

Na určenie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov od veľmi častých až po zriedkavé sa použili údaje

z klinických štúdií. Frekvencia výskytu všetkých ostatných nežiaducich účinkov (napr. tých, ktoré sa vyskytovali < 1/10 000) sa stanovila najmä podľa údajov získaných po uvedení prípravku na trh a vzťahujú sa skôr k hlásenému výskytu ako ku skutočnej frekvencii.

Nežiaduce účinky všetkých stupňov závažnosti, ktoré súvisia s liečbou sú uvedené nižšie podľa orgánových systémov MedDRA, ich frekvencie a stupňa závažnosti. Frekvencia výskytu je definovaná

nasledujúcou konvenciou: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < $1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < $1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < $1/1000$), veľmi zriedkavé (< $1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy			premnoženie kvasinky <i>Candida</i> , premnoženie <i>Clostridium difficile</i>
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, eozinofília, pokles koncentrácie hemoglobínu	leukopénia, pozitívny Coombsov test	trombocytopénia, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			lieková horúčka, intersticiálna nefritída, anafylaxia, kožná vaskulitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kounisov syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu		gastrointestinálne poruchy	pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žľazových ciest	prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov	prechodné zvýšenie bilirubínu	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kožné vyrážky, urtikária a pruritus	erythema multiforme, toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm, angioneurotický edém, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy obličiek a močových ciest			zvýšenie sérového kreatinínu, zvýšenie dusíka močoviny v krvi a zníženie klírens kreatinínu (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste	reakcie v mieste podania injekcie, ktoré		

podania	môžu zahŕňať bolesť a tromboflebitídu		
<p><i>Opis vybraných nežiaducich účinkov</i></p> <p>Cefalosporíny ako skupina majú tendenciu sa absorbovať na povrchu bunkovej membrány červených krviniek a reagujú s protilátkami zameranými voči lieku, čím spôsobujú pozitívny Coombsov test (ktorý môže interferovať s krížovou skúškou krvi) a veľmi zriedkavo hemolytickú anémiu.</p> <p>Bolo pozorované prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov alebo bilirubínu v sére, ktoré je zvyčajne reverzibilné.</p> <p>Bolesť v mieste podania intramuskulárnej injekcie je viac pravdepodobná pri podávaní vysokých dávok. Nie je však pravdepodobné, že by viedla k prerušeniu liečby.</p>			

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil sodnej soli cefuroxímu u detí je rovnako bezpečný ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže mať neurologické následky vrátane encefalopatie, kŕčov a kómy. Príznaky predávkovania sa môžu objaviť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak sa im dostatočne neznižuje dávka (pozri časti 4.2. a 4.4).

Hladiny cefuroxímu v sére sa môžu znížiť hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti:

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny druhej generácie, ATC kód: J01DC02

Mechanizmus účinku

Cefuroxím zabraňuje syntéze bunkovej steny baktérie po naviazaní na bielkoviny, ktoré viažu penicilín (PBPs, penicillin binding proteins). To vedie k prerušeniu biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykán), čo spôsobuje rozpad bakteriálnej bunky a jej smrť.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia voči cefuroxímu môže byť spôsobená jedným alebo viacerými z nasledujúcich mechanizmov:

- hydrolýza pôsobením betalaktamáz vrátane (ale nie iba) širokospektrálnych betalaktamáz (ESBL) a Amp-C enzýmami, ktoré môžu byť indukované alebo trvalo blokované v určitých aeróbných gram-negatívnych bakteriálnych kmeňoch,
- znížená afinita proteínov viažucich penicilín na cefuroxím,
- nepriepustnosť vonkajšej membrány, ktorá zabraňuje prístupu cefuroxímu na proteíny viažuce penicilín v gram-negatívnych organizmoch,
- bakteriálne efluxné pumpy.

U organizmov so získanou rezistenciou na iné injekčné cefalosporíny sa očakáva, že budú rezistentné aj na cefuroxím. V závislosti na mechanizme rezistencie môžu organizmy so získanou rezistenciou na penicilín vykazovať zníženú citlivosť alebo rezistenciu na cefuroxím.

Hraničné hodnoty pre sodnú soľ cefuroxímu

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing) sú nasledujúce (verzia 6.0, platná od 1.1.2016):

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty (mg/l)	
	Citlivosť ¹	Rezistencia
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8 ²
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ³	poznámka ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C and G	poznámka ⁴	poznámka ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Skupina viridans Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Druhovo nešpecifické hraničné hodnoty ¹	≤ 4	> 8

¹ Hraničné hodnoty cefalosporínov pre *Enterobacteriaceae* odhaľujú všetky klinicky dôležité mechanizmy rezistencie (vrátane ESBL a plazmidom mediované Amp-C). Niektoré izoláty, ktoré produkujú beta-laktamázy sú citlivé alebo čiastočne rezistentné na 3. alebo 4. generáciu cefalosporínov s týmito hraničnými hodnotami a je potrebné ich hlásiť, ak sa otestujú, tzn. prítomnosť alebo absencia ESBL sama o sebe nemá vplyv na zaradenie do kategórie citlivosti. Odporúča sa, aby sa ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases) - beta-laktamázy s rozšíreným spektrom účinnosti detekovali a charakterizovali za účelom verejného zdravia a kontroly infekcií.

² Hraničné hodnoty závisia od terapeutickej dávky (1,5 g × 3) a súvisia iba s *E. coli*, *Klebsiella* spp. a *P. mirabilis*.

³ Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny je odvodená od citlivosti cefoxitínu, okrem cefixímu, ceftazidímu, ceftibutenu a ceftolozán-tazobaktámu, ktoré nemajú hraničné hodnoty a nemajú sa používať na liečbu stafylokokových infekcií. Niektoré baktérie *S. aureus* rezistentné na meticilín sú citlivé na ceftarolín a ceftobipról.

⁴ Citlivosť streptokokov skupiny A, B, C a G na cefalosporíny je odvodená od citlivosti na benzylpenicilín.

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie môže byť rozdielna v závislosti od geografickej polohy a času pre vybrané kmene a predovšetkým pri liečbe závažných infekcií sú potrebné miestne informácie o rezistencii. V prípade potreby sa treba poradiť s odborníkom, ak je miestna prevalencia rezistencie známa a prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná.

Cefuroxím je zvyčajne účinný voči nasledujúcim mikroorganizmom *in vitro*.

Zvyčajne citlivé kmene
<u>Gram-pozitívne aeróby:</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín) §
<i>Streptococcus pyogenes</i>

<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negatívne aeróby:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problémom
<u>Gram-pozitívne aeróby:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina <i>viridans</i>)
<u>Gram-negatívne aeróby:</u> <i>Citrobacter</i> spp. nezahŕňajúca <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. nezahŕňajúca <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. nezahŕňajúce <i>P. penneri</i> a <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Gram-pozitívne anaeróby:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negatívne anaeróby:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Inherentne rezistentné mikroorganizmy
<u>Gram-pozitívne aeróby:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negatívne aeróby:</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>Gram-pozitívne anaeróby:</u> <i>Clostridium difficile</i>

<u>Gram-negatívne anaeróby:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Ostatné:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Všetky *S. aureus* rezistentné na meticilín sú rezistentné na cefuroxím.

Preukázalo sa, že *in vitro* účinnosť sodnej soli cefuroxímu a aminoglykozidových antibiotík v kombinácii bola prinajmenšom aditívna s občasným synergickým účinkom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnej (i.m.) injekcii zdravým dobrovoľníkom sa stredná maximálna koncentrácia v sére pohybovala od 27 do 35 µg/ml pri dávke 750 mg a od 33 do 40 µg/ml pri dávke 1000 mg a boli dosiahnuté počas 30 až 60 minút po podaní. Po intravenóznom podaní dávok 750 mg a 1500 mg boli sérové koncentrácie po 15 minútach približne 50 µg/ml a 100 µg/ml.

AUC a C_{max} sa zvyšovali lineárne so zvýšením dávky pri jednotlivej dávke v rozmedzí od 250 do 1000 mg po i.m. a i.v. podaní. U zdravých dobrovoľníkov sa nepreukázala po opakovanom intravenóznom podaní 1500 mg dávky každých 8 hodín akumulácia cefuroxímu v sére.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny bola 33 až 50 % v závislosti od použitej metódy. Priemerný distribučný objem sa pohybuje v rozmedzí od 9,3 do 15,8 l/1,73 m² po i.m. alebo i.v. podaní pri rozmedzí dávok od 250 do 1000 mg. Koncentrácie cefuroxímu presahujúce minimálne inhibičné hladiny pre bežné patogény sa môžu dosiahnuť v tonzilách, sinusových tkanivách, bronchiálnej sliznici, kostiach, pleurálnej tekutine, kĺbovej tekutine, synoviálnej tekutine, intersticiálnej tekutine, žlči, spúte a vnútroočnej tekutine. Pri zápale mozgových blán prechádza cefuroxím hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia

Cefuroxím sa sa nemetabolizuje.

Eliminácia

Cefuroxím sa v nezmenenej forme vylučuje glomerulárnou filtráciou a renálnou tubulárnou sekréciou. Sérový polčas po intramuskulárnej alebo intravenózne injekcii je približne 70 minút. Počas 24 hodín od podania dochádza k takmer úplnému vychytaniu (85 až 90 %) nezmeneného cefuroxímu močom. Väčšina cefuroxímu sa vylúči v priebehu prvých 6 hodín. Priemerný renálny klírens po i.m. alebo i.v. podaní dávok od 250 mg do 1000 mg sa pohybuje v rozmedzí od 114 do 170 ml/min/1,73 m².

Špeciálne skupiny pacientov

Pohlavie

Medzi mužmi a ženami sa po podaní jednorazovej i.v. bolusovej injekcii 1000 mg cefuroxímu ako sodnej soli nepozoroval žiadny rozdiel vo farmakokinetike.

Starší pacienti

U starších pacientov po i.m. alebo i.v. podaní je absorpcia, distribúcia a eliminácia podobná ako u mladších pacientov so zodpovedajúcou funkciou obličiek. Keďže je väčšia pravdepodobnosť, že starší pacienti budú mať zníženú funkciu obličiek, je potrebné opatrne zvoliť dávku cefuroxímu a môže byť vhodné monitorovať renálne funkcie (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Preukázalo sa, že sérový polčas je u novorodencov v závislosti od gestačného veku podstatne predĺžený. Avšak, u starších dojčiat (vo veku > 3 týždne) a u detí sa pozoroval sérový polčas 60 až 90 minút podobný ako u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Cefuroxím sa primárne vylučuje obličkami. Ako u všetkých takýchto antibiotík, pacientom so zjavnou poruchou funkcie obličiek (napr. $Cl_{cr} < 20$ ml/min) je potrebné znížiť dávku cefuroxímu, aby sa kompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie (pozri časť 4.2). Cefuroxím sa účinne odstraňuje hemodialýzou a peritoneálnou dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Keďže cefuroxím sa primárne vylučuje obličkami, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetiku cefuroxímu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že u cefalosporínov je najdôležitejším farmakokineticko-farmakodynamickým indexom korelujúcim s *in vivo* účinnosťou percento dávkovacieho intervalu (% T), teda neviazaná koncentrácia zostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) cefuroxímu pre jednotlivé cieľové druhy (t. j. % T > MIC).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, toxicity na reprodukciu a vývin neodhalili žiadne zvláštne riziko pre človeka. Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity, avšak, neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali karcinogénny potenciál.

Gama-glutamyl transpeptidázová aktivita v moči potkanov je inhibovaná rôznymi cefalosporínmi, miera inhibície pri cefuroxíme je však nižšia. To môže mať význam v miere ovplyvňovania klinických laboratórnych testov u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s aminoglykozidovými antibiotikami.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Počas intravenózneho podania sa cefuroxím nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú iné liečivá.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 2 roky

Po rekonštitúcii: chemická a fyzikálna stabilita pred použitím sa stanovila na 5 hodín pri 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď.

Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pri používaní je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie pripraveného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené injekčné liekovky zo skla typu II s objemom 20 ml uzatvorené silikónovým gumovým uzáverom, pokryté hliníkovým prstencom a červeným vyklápacím viečkom z plastickej hmoty.

Veľkosti balenia:

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na rekonštitúciu

Tabuľka 4. Objemy, ktoré sa majú pridať a koncentrácie roztoku/suspenzie, ktoré môžu byť užitočné, ak sú potrebné čiastkové dávky

Objemy, ktoré sa majú pridať a koncentrácie roztoku/suspenzie, ktoré môžu byť užitočné, ak sú potrebné čiastkové dávky				
Veľkosť injekčnej liekovky		Množstvo vody, ktoré sa má pridať (ml)	Približná koncentrácia cefuroxímu (mg/ml)**	Výsledná forma
1,5 g	intramuskulárne	6 ml	216	suspenzia
	intravenózný bolus	aspoň 15 ml	94	roztok
	intravenózna infúzia	15 ml*	94	roztok

* Rekonštituovaný roztok sa má pridať k 50 alebo 100 ml kompatibilného infúzneho roztoku (pozrite nižšie uvedené informácie o kompatibilite).

** Výsledný objem roztoku/suspenzie cefuroxímu v médiu na rekonštitúciu sa zvyšuje vplyvom posuvného faktoru liečivej látky, čo vedie k uvedeným koncentráciám v mg/ml.

Ako u iných parenterálnych liekov, aj pred podaním tohto lieku vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok alebo suspenziu, či neobsahuje častice alebo či nemá nezvyčajné sfarbenie.

Intramuskulárna injekcia:

Po pridaní daného množstva riediaceho roztoku pre intramuskulárnu injekciu vznikne suspenzia.

Intravenózná bolusová injekcia alebo intravenózná infúzia:

Roztok sa môže použiť iba vtedy, ak je číry a neobsahuje žiadne častice.

Roztoky a suspenzie môžu byť bezfarebné až nažltlé, čo závisí od koncentrácie, riediaceho roztoku a podmienok uchovávaní.

Príprava roztoku na intravenóznou infúziou

Cefuroxim Kabi 1500 mg sa má rekonštituovať podľa návodu na rekonštitúciu intravenózne injekcie s vodou na injekciu (pozri tabuľku 4 uvedenú vyššie).

Pred podaním intravenózne infúzie sa má ešte ďalej zriediť v 50 – 100 ml v niektorom z kompatibilných infúzných roztokov:

Sodná soľ cefuroxímu je kompatibilná s nasledujúcimi infúznymi roztokmi. Zostáva stabilný po dobu 5 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C v nasledujúcich roztokoch:

- vo vode na injekciu,
- v 0,9 % roztoku chloridu sodného,
- v 5 % roztoku glukózy.

Iba na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0113/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. marca 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. januára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023