

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga: Przedmiotowa ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta są wersjami ważnymi w czasie wydania opinii przez Komisję.

Po wydaniu decyzji przez Komisję właściwe organy w państwach członkowskich w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim uaktualnią informacje o produkcie zgodnie z wymaganiami. Zatem przedmiotowa ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta nie muszą konieczności odpowiadać obecnie istniejącemu tekstowi.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

<u>Moc produktu leczniczego</u> <u>Zinacef</u>	<u>Zawartość</u> <u>sodu w fiolce</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

250 mg, 750 mg, 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

250 mg, 750 mg, 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

750 mg, 1,5 mg, 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

750 mg, 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)
proszek do sporządzania roztworu do infuzji
<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zinacef jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia) (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.1).

- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Zakażenia tkanek miękkich: zapalenie skóry i tkanki podskórnej, róża oraz zakażenia ran.
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej (patrz punkt 4.4).
- Zapobieganie zakażeniom po operacjach w obrębie przewodu pokarmowego (również przełyku), ortopedycznych, układu sercowo-naczyniowego, ginekologicznych (również po cesarskim cięciu).

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabela 1. Dorośli i dzieci ≥ 40 kg

Wskazanie	Dawkowanie
Pozaszpitalne zapalenie płuc i zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	750 mg co 8 godzin (dożylnie lub domięśniowo)
Zakażenia tkanek miękkich: zapalenie skóry i tkanki podskórnej, róża oraz zakażenia ran	
Zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	1,5 g co 8 godzin (dożylnie lub domięśniowo)
Ciężkie zakażenia	750 mg co 6 godzin (dożylnie) 1,5 g co 8 godzin (dożylnie)

Zapobiegawczo w chirurgii przewodu pokarmowego, w operacjach ginekologicznych (również w cesarskim cięciu) i ortopedycznych	1,5 g podczas wprowadzania do znieczulenia. Dawkę można uzupełnić po 8 i 16 godzinach dwiema dawkami 750 mg (domięśniowo).
Zapobiegawczo w chirurgii układu sercowo-naczyniowego i przełyku	1,5 g podczas wprowadzania do znieczulenia, następnie 750 mg (domięśniowo) co 8 godzin przez następne 24 godziny.

Tabela 2. Dzieci <40 kg

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

Zaburzenia czynności nerek

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego, tak samo jak podczas leczenia innymi podobnymi antybiotykami, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego Zinacef, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie.

Tabela 3. Zalecane dawki produktu Zinacef u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	T _{1/2} [godziny]	Dawka [mg]
>20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	nie jest konieczne zmniejszenie dawki typowej (750 mg do 1,5 g trzy razy na dobę).
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg dwa razy na dobę
<10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg raz na dobę
Pacjenci hemodializowani	3,75	kolejną dawkę 750 mg należy podać dożylnie lub domięśniowo po zakończeniu każdej dializy; jako uzupełnienie podawania parenteralnego cefuroksym sodowy może być dodany do płynu do dializy otrzewnowej (zazwyczaj 250 mg na każde 2 litry płynu do dializy)
Pacjenci z niewydolnością nerek poddawani ciągłej tętniczo-żylniej hemodializie (CAVH) lub wysokoprzepływowej hemofiltracji (HF) na oddziałach intensywnej terapii	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dwa razy na dobę; w przypadku niskoprzepływowej hemofiltracji należy stosować dawkowanie zalecane w zaburzeniach czynności nerek

Zaburzenia czynności wątroby

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego uważa się, że występowanie zaburzeń czynności wątroby nie ma wpływu na farmakokinetykę cefuroksymu.

Sposób podawania

Zinacef należy podawać we wstrzyknięciach dożylnych trwających od 3 do 5 minut, bezpośrednio do żyły lub w wlewie kroplowym lub w ciągłej infuzji, trwającej od 30 do 60 minut, albo w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Instrukcja przygotowania leku przed podaniem - patrz punkt 6.6.

750 mg, 1,5g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)
Instrukcja przygotowania leku przed podaniem - patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Stwierdzona wcześniej nadwrażliwość na antybiotyki cefalosporynowe.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy) w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano występowanie ciężkich reakcji uczuleniowych, sporadycznie kończących się zgonem. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy bezzwłocznie przerwać leczenie cefuroksymem i podjąć odpowiednie działania ratunkowe.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta nie występowały w przeszłości ciężkie reakcje alergiczne na cefuroksym, inne cefalosporyny lub jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność, jeśli cefuroksym podaje się pacjentowi, u którego wcześniej występowała lekka lub umiarkowana nadwrażliwość na inne antybiotyki beta-laktamowe.

Jednoczesne stosowanie z silnymi lekami moczopędnymi lub antybiotykami aminoglikozydowymi

Należy zachować ostrożność stosując antybiotyki cefalosporynowe w dużych dawkach jednocześnie z lekami moczopędnymi, takimi jak furosemid, lub z antybiotykami aminoglikozydowymi. Notowano zaburzenia czynności nerek podczas stosowania tych leków w skojarzeniu. U osób w podeszłym wieku, a także u osób, u których w przeszłości występowała niewydolność nerek, należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.2).

Nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych

Stosowanie cefuroksymu może powodować nadmierny wzrost *Candida*. Przedłużone stosowanie cefuroksymu może również powodować nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych (np. *Enterococcus* i *Clostridium difficile*), na skutek czego może być konieczne przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia cefuroksymem odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych. Może ono mieć przebieg od postaci lekkiej do zagrażającej życiu. To rozpoznanie należy wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką, która wystąpiła podczas lub po zakończeniu stosowania cefuroksymu (patrz pkt. 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia cefuroksymem oraz zastosowanie leczenia właściwego przeciwko *Clostridium difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę.

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Ze względu na spektrum działania, nie należy stosować cefuroksymu w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami Gram-ujemnymi niefermentującymi (patrz punkt 5.1).

Wpływ na testy diagnostyczne

Wystąpienie dodatniego wyniku testu Coombs'a, związanego ze stosowaniem cefuroksymu, może zaburzać wyniki prób krzyżowych (patrz punkt 4.8).

Można zaobserwować nieznaczne oddziaływanie z metodami opartymi na redukcji związków miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest). Jednak nie powinno to prowadzić do fałszywie dodatnich wyników, jakie mogą występować podczas stosowania innych cefalosporyn.

Mogą występować fałszywie ujemne wyniki testu z cyjanożelazianami, dlatego do oznaczania stężenia glukozy w krwi lub surowicy u pacjentów leczonych cefuroksymem sodowym zaleca się stosowanie metod z użyciem oksydazy glukozowej lub z heksokinazy.

Ważne informacje o substancjach pomocniczych

Zinacef w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, zawiera sól. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cefuroksym może wpływać na florę jelitową, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania estrogenów i do zmniejszenia skuteczności złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Cefuroksym jest wydalany w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie probenecydu. Jednoczesne zastosowanie probenecydu wydłuża wydalanie antybiotyku i zwiększa maksymalne stężenie w surowicy.

Leki potencjalnie nefrotoksyczne i diuretyki pętlowe

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia leczenia wysokimi dawkami cefalosporyn u pacjentów przyjmujących silnie działające leki moczopędne (takie jak furosemid) albo potencjalnie nefrotoksyczne leki (takie jak antybiotyki aminoglikozydowe), ponieważ nie można wykluczyć zaburzenia czynności nerek w wyniku stosowania takich skojarzeń leków.

Inne interakcje

Określanie stężenia glukozy we krwi lub osoczu: patrz punkt 4.4.

Jednoczesne stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może powodować zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio – INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane o stosowaniu cefuroksymu u kobiet ciężarnych są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zinacef można przepisać kobiecie ciężarnej jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają ryzyko.

Wykazano, że cefuroksym przekracza barierę łożyskową i uzyskuje terapeutyczne stężenia w płynie owodniowym i w krwi pępowinowej po podaniu matce drogą domięśniową lub dożylną.

Karmienie piersią

Cefuroksym jest wydzielany w niewielkich ilościach w pokarmie kobiecym. Nie jest spodziewane wystąpienie działań niepożądanych podczas stosowania dawek terapeutycznych, jednak nie można wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. W związku z tym należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać (wstrzymać) leczenie cefuroksymem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych na temat wpływu cefuroksymu sodu na płodność u ludzi. Badania nad rozrodczością u zwierząt wykazały brak wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem cefuroksymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak biorąc pod uwagę znane działania niepożądane, jest mało prawdopodobne, aby cefuroksym miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są neutropenia, eozynofilia, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub zwiększenie stężenia bilirubiny, szczególnie u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną chorobą wątroby, jednak nie ma dowodów szkodliwego działania na wątrobę ani reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Kategorie częstości przypisane do poniższych działań niepożądanych są przybliżone, ponieważ dla większości działań niepożądanych nie są dostępne odpowiednie dane do wyliczenia częstości występowania. Ponadto częstość działań niepożądanych kojarzonych z cefuroksymem sodowym może zmieniać się w zależności od wskazania do stosowania.

Dane z badań klinicznych zostały użyte do określenia częstości od bardzo częstych do rzadkich działań niepożądanych. Częstości występowania wszystkich innych działań niepożądanych (tj. tych, które występują rzadziej niż 1/10 000) zostały w większości określone na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i odzwierciedlają raczej częstość ich zgłaszania niż rzeczywistą częstość występowania.

Działania niepożądane związane z lekiem, wszystkich stopni, są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, częstości oraz stopnia ciężkości. Zastosowano następujące zasady przedstawiania częstości występowania: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$; bardzo rzadko $< 1/10\,000$ i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Nieznana
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>			nadmierny wzrost <i>Candida</i> , nadmierny wzrost <i>Clostridium difficile</i>
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	neutropenia, eozynofilia, zmniejszone stężenie hemoglobiny	leukopenia, dodatni odczyn Coombs'a	małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>			gorączka polekowa, śródmiąszkowe zapalenie nerek, anafilaksja, zapalenie naczyń skóry
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>		zaburzenia żołądkowo-jelitowe	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		wysypka skórna, pokrzywka i świąd	rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielania się naskórka i zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>			zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny (patrz pkt. 4.4)
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból i zakrzepowe zapalenie żył		

Opis wybranych działań niepożądanych

Cefalosporyny, jako grupa leków, wykazują skłonność do przylegania do powierzchni błon komórkowych krwinek czerwonych i reagowania z przeciwciałami skierowanymi przeciwko lekowi, powodując wystąpienie dodatniego odczynu Coombs'a (który może zaburzać próbę krzyżową krwi) i powodować bardzo rzadko niedokrwistość hemolityczną.

Zaobserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

Ból w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego jest bardziej prawdopodobny po podaniu wyższych dawek. Jednak jest mało prawdopodobne, że leczenie będzie przerwanie z tego powodu.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa dla cefuroksymu sodowego u dzieci jest zgodny z profilem u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do następstw neurologicznych, w tym do encefalopatii, drgawek i śpiączki. Objawy przedawkowania mogą wystąpić, jeśli dawki nie są odpowiednio zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Stężenie cefuroksymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Cefuroksym hamuje syntezę bakteryjnej ściany komórkowej w następstwie połączenia się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. penicillin binding proteins – PBP). Następuje przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i do jej obumarcia.

Mechanizm oporności

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

- hydroliza przez beta-laktamazy, w tym beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), oraz przez enzymy Amp-C, które mogą być indukowane lub podlegać trwałej derepresji u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny (PBP) do cefuroksymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, która ogranicza dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicyliny u bakterii Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy aktywnie usuwające lek z komórki.

Oczekuje się, że bakterie, które uzyskały oporność na inne cefalosporyny do wstrzykiwań będą odporne na cefuroksym. W zależności od mechanizmu oporności bakterie, które uzyskały oporność na penicyliny mogą wykazywać obniżoną wrażliwość lub oporność na cefuroksym.

Stężenia graniczne cefuroksymu sodowego

Przedstawione niżej wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) zostały określone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Drobnoustrój	Stężenia graniczne [mg/l]	
	<u>W</u>	<u>O</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus spp.</i>	- ³	- ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C i G	- ⁴	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (inne)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Stężenia graniczne cefalosporyn dla *Enterobacteriaceae* uwzględnia wszystkie klinicznie istotne mechanizmy oporności (w tym za pośrednictwem ESBL i plazmidowej AmpC). Stosując powyższe kryteria, niektóre szczepy wytwarzające beta-laktamazy można uznać za wrażliwe lub średnio wrażliwe na cefalosporyny 3. i 4. generacji i tak należy je określać, niezależnie od tego czy zawierają ESBL, czy nie. W wielu regionach, wykrycie i określenie ESBL jest zalecane lub obowiązkowe w celu skutecznego leczenia zakażeń.

² Stężenie graniczne odnosi się do dawki 1,5 g trzy razy na dobę i tylko do *E. coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella spp.*

³ O wrażliwości gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na metycylinę; wyjątkami są ceftazydym, cefiksym i ceftibuten, dla których nie ustalono wartości granicznych i których nie należy stosować w zakażeniach wywołanych przez gronkowce.

⁴ Wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących z grup A, B, C i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę.

⁵ Stężenia graniczne mają zastosowanie dla dawek dożylnych 750 mg trzy razy na dobę i dużych dawek, co najmniej 1,5 g trzy razy na dobę

W = wrażliwe, O = odporne

Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od miejsca geograficznego i czasu. Wskazane jest uzyskanie miejscowej informacji dotyczącej oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć rady specjalistów, szczególnie wtedy, kiedy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność produktu leczniczego jest wątpliwa co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Cefuroksym *in vitro* działa zwykle na następujące drobnoustroje.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupa <i>viridans</i>)
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Drobnoustroje, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

<u>Bakterie tlenowe 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>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
<u>Drobnoustroje o oporności wrodzonej</u>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Inne</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

\$ Wszystkie *S. aureus* odporne na metycylinę są odporne na cefuroksym.

In vitro cefuroksym sodowy w skojarzeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi wykazywał co najmniej działanie sumaryczne, a czasami były dowody na działanie synergiczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym cefuroksymu zdrowym ochotnikom średnie maksymalne stężenia wynosiły od 27 do 35 µg/ml po dawce 750 mg, a od 33 do 40 µg/ml po dawce 1000 mg i występowały w ciągu 30 do 60 minut po podaniu. Po podaniu dożylnym w dawkach 750 i 1500 mg stężenia w surowicy po 15 minutach wynosiły odpowiednio 50 i 100 µg/ml.

Wartości AUC i C_{max} wzrastają liniowo wraz ze zwiększaniem dawki po pojedynczym podaniu od 250 do 1000 mg domięśniowo i dożylnie. Nie było dowodów na kumulowanie się cefuroksymu w surowicy u zdrowych ochotników po wielokrotnym dożylnym podawaniu dawek 1500 mg co 8 godzin.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami określono na 33 do 50% w zależności od zastosowanej metodologii. Średnia objętość dystrybucji wynosi od 9,3 do 15,8 l/1,73 m² po domięśniowym lub dożylnym podaniu dawki od 250 do

1000 mg. Stężenia cefuroksymu większe niż minimalne stężenia hamujące dla powszechnie występujących bakterii mogą zostać osiągnięte w migdałkach, tkance zatok przynosowych, błonie śluzowej oskrzeli, kości, płynie opłucnowym, płynie stawowym, płynie maziowym, płynie śródmiąższowym, żółci, płwocinie i ciele szklстым. Cefuroksym przenika przez barierę krew-mózg, jeśli występuje stan zapalny opon.

Metabolizm

Cefuroksym nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Cefuroksym jest wydalany w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. Okres półtrwania w surowicy po wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym wynosi w przybliżeniu 70 minut. Po 24 godzinach od podania dochodzi do niemal całkowitego (85-90%) odzyskania niezmienionego cefuroksymu z moczu. Większość cefuroksymu jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin. Średni klirens nerkowy wynosi od 114 do 170 ml/min/1,73 m² po podaniu domięśniowym lub dożylnym w zakresie dawek od 250 do 1000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce cefuroksymu u kobiet i mężczyzn po podaniu dożylnym w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu 1000 mg cefuroksymu sodowego.

Osoby w podeszłym wieku

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym wchłanianie, dystrybucja i wydalenie cefuroksymu u pacjentów w podeszłym wieku są podobne, jak u młodszych pacjentów z równoważną wydolnością nerek. Z uwagi na to, że występowanie zmniejszonej wydolności nerek jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku, należy uważnie dobierać dawkę cefuroksymu i może być przydatne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Wykazano, że okres półtrwania cefuroksymu w surowicy u noworodków był znacznie wydłużony, w zależności od wieku ciążowego. Jednakże u starszych niemowląt (w wieku powyżej 3 tygodni) i u dzieci okres półtrwania w surowicy wynosi 60 do 90 minut i jest podobny do obserwowanego u dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego, tak samo jak w przypadku podobnych antybiotyków, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek (tj. $Cl_{cr} < 20$ ml/min) zalecane jest zmniejszenie dawki cefuroksymu, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalenie (patrz punkt 4.2). Cefuroksym jest skutecznie usuwany podczas hemodializy i dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki i dlatego uważa się, że występowanie zaburzeń czynności wątroby nie ma wpływu na farmakokinetykę cefuroksymu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Dla cefalosporyn wykazano, że najważniejszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, powiązany ze skutecznością *in vivo*, jest wyrażona procentowo część odstępu między dawkami (%T), w której stężenie niezwiązanego leku pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) cefuroksymu dla docelowego gatunku bakterii (tj. %T>MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych przedklinicznych uzyskanych podczas konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa stosowania, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, wykazano brak szczególnego ryzyka dla ludzi. Nie wykonywano badań karcinogenności, jednak nie ma dowodów świadczących o potencjale rakotwórczym.

Różne cefalosporyny hamują działanie gamma-glutamylotranspeptydazy w moczu szczurów, jednak w przypadku cefuroksymu to hamowanie jest słabsze. Może to mieć znaczenie w zakłócaniu klinicznych testów laboratoryjnych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

6.3 Okres ważności

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

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

Instrukcje dotyczące rozpuszczenia

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

Objętości dodawanej wody i stężenia roztworu przydatne, gdy konieczne jest stosowanie dawek cząstkowych			
Wielkość fiolki		Objętość wody do dodania [ml]	Przybliżone stężenie cefuroksymu [mg/ml]**
250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
250 mg	domięśniowo	1 ml	216
	dożylnie	co najmniej 2 ml	116
500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
500 mg	domięśniowo	2 ml	216
750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			

750 mg	domięśniowo	3 ml	216
	wstrzyknięcie dożylnie	co najmniej 6 ml	116
	infuzja dożylna	co najmniej 6 ml	116
1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
1 g	domięśniowo	4 ml	216
	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	94
1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			
1,5 g	domięśniowo	6 ml	216
	wstrzyknięcie dożylnie	co najmniej 15 ml	94
	infuzja dożylna	15 ml*	94
2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji			
2 g	infuzja dożylna	20 ml	94

* Sporządzony roztwór należy dodać do 50 lub 100 ml zgodnego płynu do infuzji (informacje dotyczące zgodności - patrz poniżej).

** Otrzymana objętość roztworu cefuroksymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają przedstawione stężenia (mg/ml).

Zinacef 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (fiolki Monovial)

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Zawartość fiolki Monovial dodawana jest do worka infuzyjnego o małej objętości, zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub inny zgodny płyn.

1. Odkleić górną część nalepki i zdjąć wieczko.
2. Wprowadzić igłę Monovial do otworu wprowadzającego worka infuzyjnego.
3. W celu uaktywnienia przesunąć plastikowy ochraniacz igły Monovial w kierunku podstawy fiolki, aż do usłyszenia „kliknięcia”.
4. Trzymając fiolkę Monovial w pozycji pionowej, napęlić fiolkę do około 2/3 objętości, kilkakrotnie ściskając worek infuzyjny.
5. Wstrząsnąć fiolką w celu rozpuszczenia cefuroksymu sodowego.
6. Trzymając fiolkę w najwyższym położeniu, przemieścić rozpuszczony cefuroksym sodowy do worka infuzyjnego, ściskając i zwalniając uścisk worka.
7. Powtórzyć kroki 4–6 w celu wypłukania fiolki. Usunąć pustą fiolkę Monovial z zachowaniem zasad bezpieczeństwa. Sprawdzić, czy proszek się rozpuścił i czy worek do infuzji nie przecieka.

Zgodność

1,5 g cefuroksymu sodowego rozpuszczonego w 15 ml wody do wstrzykiwań można dodać do roztworu metronidazolu (500 mg/100 ml) - działanie obu składników utrzymuje się do 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

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

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

Cefuroksym sodowy jest zgodny w roztworami wodnymi zawierającymi nie więcej niż 1% chlorowodorku lidokainy.

Cefuroksym sodowy wykazuje zgodność z wymienionymi niżej płynami infuzyjnymi, z którymi działanie jest zachowane do 24 godzin w temperaturze pokojowej:

- 0,9% w/v roztwór chlorku sodu (BP)
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (BP)
- 0,18% w/v roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań (BP)
- 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (BP)
- 5% roztwór glukozy i 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy i 0,225% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań

10% roztwór glukozy do wstrzykiwań
10% roztwór cukru inwertowanego w wodzie do wstrzykiwań
roztwór Ringera do wstrzykiwań (USP)
mleczanowy roztwór Ringera do wstrzykiwań (USP)
mleczan sodu do wstrzykiwań (M/6)
wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna, BP)

Stabilność cefuroksymu sodowego w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (BP) i w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań nie ulega zmianie w obecności soli sodowej fosforanu hydrokortyzonu. Cefuroksym sodowy wykazuje również zgodność przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, jeśli jest dodany do roztworu do infuzji dożylniej zawierającej:

heparynę (10 lub 50 jednostek/ml) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań;
chlorek potasu (10 lub 40 mEqL) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

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

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

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

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Cefuroximum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Zinacef 250 mg, 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef 250 mg, 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Podanie domięśniowe lub dożylnie.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Podanie domięśniowe lub dożylnie.

Zinacef 750 mg, 1,5 g i 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Podanie dożylnie.

Zinacef 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)
Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Monovial)

Cefuroximum

Zinacef, 250 mg, 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
Zinacef, 250 mg, 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Podanie domięśniowe lub dożylnie

Zinacef, 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Podanie domięśniowe lub dożylnie

Zinacef 750 mg, 1,5 g i 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Podanie dożylnie

Zinacef 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (fiolki Monovial)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 750 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji (fiolki Monovial)

Zinacef i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (fiolki Monovial)

Cefuroximum

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Zinacef i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zinacef
3. Jak stosować Zinacef
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Zinacef
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zinacef i w jakim celu się go stosuje

Zinacef jest antybiotykiem stosowanym u dorosłych i dzieci. Lek działa niszcząc bakterie wywołujące zakażenia. Należy do grupy leków nazywanych cefalosporynami.

Zinacef jest stosowany do leczenia zakażeń:

- płuc lub klatki piersiowej
- układu moczowego
- skóry i tkanek miękkich
- brzucha

Zinacef jest również stosowany:

- w celu zapobiegania zakażeniom podczas operacji.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zinacef

Kiedy nie stosować leku Zinacef:

- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie** (nadwrażliwość) **na antybiotyki cefalosporynowe** lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zinacef;
 - jeśli u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono ciężką reakcję uczuleniową (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny rodzaj antybiotyków beta-laktamowych (peniciliny, monobaktamy lub karbapenemy).
- ➔ Jeśli pacjent sądzi, że dotyczą go powyższe okoliczności, powinien o tym **powiedzieć lekarzowi przed** rozpoczęciem stosowania leku Zinacef. Pacjent nie może przyjmować leku Zinacef.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W trakcie leczenia lekiem Zinacef należy zwrócić uwagę, czy nie występują takie dolegliwości, jak reakcje uczuleniowe i zaburzenia żołądka i jelit (np. biegunka). Zmniejszy to ryzyko pojawienia się powikłań (patrz „Dolegliwości, na które należy zwrócić uwagę” w punkcie 4). Jeżeli u pacjenta występowały jakiegokolwiek reakcje uczuleniowe na inne antybiotyki, takie jak penicylina, może być on uczulony również na Zinacef.

Badania krwi i moczu

Zinacef może wpływać na wyniki badań wykrywających cukier w moczu lub we krwi oraz badania krwi nazywanego testem Coombs'a. Jeśli pacjent ma mieć przeprowadzone takie badania, powinien:

- ➔ **powiedzieć osobie pobierającej próbki do badań**, że przyjmuje lek Zinacef.

Inne leki i Zinacef

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków, które wydawane są bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Zinacef lub mogą zwiększać ryzyko pojawienia się działań niepożądanych. Należą do nich:

- **antybiotyki z grupy zwanej aminoglikozydami**
 - **tabletki moczopędne** (diuretyki), np. furosemid
 - **probenecyd**
 - **doustne leki przeciwzakrzepowe** (antykoagulanty)
- ➔ Jeśli dotyczy to pacjenta, **należy powiedzieć o tym lekarzowi**. Podczas stosowania leku Zinacef może być konieczne przeprowadzenie u pacjenta dodatkowej kontroli pracy nerek.

Doustne środki antykoncepcyjne

Zinacef może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli podczas stosowania leku Zinacef pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne, należy dodatkowo stosować **mechaniczne metody zapobiegania ciąży** (np. prezerwatywy). Należy zwrócić się do lekarza o radę.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem leku Zinacef:

- jeżeli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę,
- jeżeli pacjentka karmi piersią.

Lekarz oceni, czy korzyści dla pacjentki, wynikające ze stosowania leku Zinacef podczas ciąży i karmienia piersią, przeważają nad zagrożeniami dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeżeli nie czuje się dobrze.

Ważne informacje na temat niektórych składników leku Zinacef

Zinacef zawiera sól. Należy wziąć to pod uwagę, u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

<u>Moc leku Zinacef</u>	<u>Zawartość sodu w fiolce</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. Jak stosować Zinacef

Zinacef jest zwykle podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Może być podawany w **kroplówce** (infuzja dożylna) lub jako **wstrzyknięcie** podane bezpośrednio do żyły lub domięśniowo.

Zwykle stosowana dawka

Lekarz zdecyduje o odpowiedniej dla pacjenta dawce leku Zinacef, biorąc pod uwagę ciężkość i rodzaj zakażenia, przyjmowanie przez pacjenta wszelkich innych antybiotyków, jego masę ciała, wiek oraz prawidłowość pracy nerek.

Noworodki i niemowlęta (w wieku 0-3 tygodni)

Na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia podaje się dawkę od 30 do 100 mg leku Zinacef w ciągu doby, podzieloną na dwie lub trzy dawki.

Niemowlęta (w wieku powyżej 3 tygodni) i dzieci

Na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia lub dziecka podaje się dawkę od 30 do 100 mg leku Zinacef w ciągu doby, podzieloną na trzy lub cztery dawki.

Dorośli i młodzież

Od 750 mg do 1,5 g leku Zinacef na dobę w dwóch, trzech lub czterech dawkach podzielonych. Nie więcej niż 6 g na dobę.

Pacjenci z chorymi nerkami

Jeżeli pacjent ma chore nerki, lekarz może zmienić dawkowanie leku.

➔ Jeśli pacjenta to dotyczy, powinien **powiedzieć o tym lekarzowi**.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Zinacef może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dolegliwości, na które należy zwrócić uwagę

U niewielkiej liczby osób przyjmujących lek Zinacef odnotowano reakcję alergiczną lub potencjalnie ciężką reakcję skórą. Ich objawy mogą być następujące.

- **Ciężka reakcja alergiczna.** Objawy obejmują: **wypukłą, swędzącą wysypkę, obrzęk**, czasami twarzy lub ust, mogący **utrudniać oddychanie**.
 - **Wysypka na skórze**, mogąca przekształcać się w **pęcherze** i wyglądać jak **małe pierścienie** (ciemna plamka w środku otoczona jaśniejszą obwódką z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi).
 - **Rozlane zmiany skórne, z pęcherzami i łuszczącym się naskórkiem.** (Może być to objaw zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka – choroby Leyella).
 - **Zakażenia grzybicze.** Leki takie jak Zinacef mogą rzadko powodować nadmierny wzrost drożdżaków (*Candida*) w organizmie, co może prowadzić do zakażenia grzybiczego (np. pleśniawek). Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego jest większe, jeśli lek Zinacef stosuje się przez długi okres czasu.
- ➔ **Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.**

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów**:

- ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk i zaczerwienienie wzdłuż żyły.
- ➔ **Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności substancji (enzymów) wytwarzanych w wątrobie
- zmiana liczby białych krwinek (neutropenia lub eozynofilia)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (anemia)

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów**:

- wysypka skórna, pokrzywka
 - biegunka, nudności, ból brzucha
- ➔ **Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Niezbyt częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukopenia)
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę)
- dodatni wynik testu Coombs'a

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane występują u bardzo małej liczby pacjentów, ale dokładna częstość ich występowania jest nieznana:

- zakażenie grzybicze
- wysoka temperatura (gorączka)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- zapalenie okrężnicy (jelita grubego), powodujące biegunkę, zwykle z krwią i śluzem, bóle brzucha
- zapalenie nerek i naczyń krwionośnych
- zbyt szybki rozpad krwinek czerwonych (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka skórna, mogąca przekształcać się w pęcherze i wyglądać jak małe pierścienie (ciemna plamka w środku otoczona jaśniejszą obwódką z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi).

➔ Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych działań niepożądanych, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi – małopłytkowość)
- zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy krwi.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

➔ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**

5. Jak przechowywać Zinacef

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Zinacef

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Jak wygląda Zinacef i co zawiera opakowanie

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Austria – Curocef

Dania, Finlandia, Grecja, Węgry, Irlandia, Litwa, Malta, Holandia, Norwegia, Polska, Szwecja, Wielka Brytania – Zinacef
 Włochy – Ceroxim
 Francja – Zinnat

500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 Włochy – Curoxim

750 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
 Austria – Curocef
 Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Grecja, Węgry, Islandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Malta, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania – Zinacef
 Włochy – Curoxim
 Francja – Zinnat

1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
 Włochy – Curoxim

1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
 Austria – Curocef
 Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Grecja, Węgry, Islandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Holandia, Norwegia, Polska, Rumunia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania – Zinacef
 Francja – Zinnat

2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
 Włochy – Curoxim

750 mg Monovial proszek do sporządzania roztworu do infuzji
 Włochy – Curoxim

1,5 g Monovial proszek do sporządzania roztworu do infuzji
 Belgia, Luksemburg – Zinacef
 Włochy – Curoxim

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

 Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcje dotyczące rozpuszczenia

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

Objętości dodawanej wody i stężenia roztworu przydatne gdy konieczne jest stosowanie dawek cząstkowych			
Wielkość fiolki		Objętość wody dodania [ml]	Przybliżone stężenie cefuroksymu [mg/ml]**
250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
250 mg	domięśniowo	1 ml	216
	dożylnie	co najmniej 2 ml	116
500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			

500 mg	domięśniowo	2 ml	216
750 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			
750 mg	domięśniowo	3 ml	216
	wstrzyknięcie dożylnie	co najmniej 6 ml	116
	infuzja dożylna	co najmniej 6 ml	116
1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
1 g	domięśniowo	4 ml	216
	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	94
1,5 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			
1,5 g	domięśniowo	6 ml	216
	wstrzyknięcie dożylnie	co najmniej 15 ml	94
	infuzja dożylna	15 ml*	94
2 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji			
2 g	infuzja dożylna	20 ml	94

* Sporządzony roztwór należy dodać do 50 lub 100 ml zgodnego płynu do infuzji (informacje dotyczące zgodności - patrz poniżej)

** Otrzymana objętość roztworu cefuroksymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają przedstawione stężenia (mg/ml).

Zinacef 750 mg i 1,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji (fiolki Monovial)

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Zawartość fiolki Monovial dodawana jest do worka infuzyjnego o małej objętości zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub inny zgodny płyn.

1. Odkleić górną część nalepki i zdjąć wieczko.
2. Wprowadzić igłę Monovial do otworu wprowadzającego worka infuzyjnego.
3. W celu uaktywnienia przesunąć plastikowy ochroniacz igły Monovial w kierunku podstawy fiolki, aż do usłyszenia „kliknięcia”.
4. Trzymając fiolkę Monovial w pozycji pionowej, napędląć fiolkę do około 2/3 objętości, kilkakrotnie ściskając worek infuzyjny.
5. Wstrząsnąć fiolką w celu rozpuszczenia cefuroksymu sodowego.
6. Trzymając fiolkę w najwyższym położeniu, przemieścić rozpuszczony cefuroksym sodowy do worka infuzyjnego ściskając i zwalniając uścisk worka.
7. Powtórzyć kroki 4 – 6 w celu wypłukania fiolki. Usunąć pustą fiolkę Monovial z zachowaniem zasad bezpieczeństwa. Sprawdzić czy proszek się rozpuścił i czy worek do infuzji nie przecieka.

Zgodność

1,5 g cefuroksymu sodowego rozpuszczonego w 15 ml wody do wstrzykiwań można dodać do roztworu metronidazolu (500 mg/100 ml) – działanie obu składników utrzymuje się do 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

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

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

Cefuroksym sodowy jest zgodny w roztworami wodnymi zawierającymi nie więcej niż 1% chlorowodoru lidokainy.

Cefuroksym sodowy wykazuje zgodność z następującymi płynami infuzyjnymi. Zachowana jest aktywność do 24 godzin w temperaturze pokojowej z:

- 0,9% w/v roztwór chlorku sodu (BP)
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (BP)

0,18% w/v roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań (BP)
5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (BP)
5% roztwór glukozy i 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
5% roztwór glukozy i 0,225% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
10% roztwór glukozy do wstrzykiwań
10% roztwór cukru inwertowanego w wodzie do wstrzykiwań
roztwór Ringera do wstrzykiwań (USP)
mleczanowy roztwór Ringera do wstrzykiwań (USP)
mleczan sodu do wstrzykiwań (M/6)
wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna, BP)

Stabilność cefuroksymu sodowego w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (BP) i w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań nie ulega zmianie w obecności soli sodowej fosforanu hydrokortyzonu.

Cefuroksym sodowy wykazuje również zgodność przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, jeśli jest dodany do roztworu do infuzji dożylniej zawierającej:

heparynę (10 lub 50 jednostek/ml) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań; chlorek potasu (10 lub 40 mEqL) w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

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