

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zinacef 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 750 mg cefuroksima (v obliki natrijevega cefuroksimata).

Ena viala vsebuje 42 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bele do krem barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zinacef je indicirano za zdravljenje spodaj naštetih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki (od rojstva) (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- pljučnica, dobljena v domačem okolju;
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa;
- zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom;
- okužbe mehkih tkiv: celulitis, erizipel in okužbe ran;
- intraabdominalne okužbe (glejte poglavje 4.4);
- profilaksa okužb pri operacijah prebavil (vključno z operacijami požiralnika), ortopedskih, kardiovaskularnih in ginekoloških operacijah (vključno s carskim rezom).

Pri zdravljenju in preprečevanju okužb, pri katerih je zelo verjetna prisotnost anaerobnih organizmov, je treba cefuroksim uporabiti skupaj z dodatnim ustreznim protibakterijskim zdravilom.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preglednica 1. Odrasli in otroci ≥ 40 kg

Indikacija	Odmerek
pljučnica, dobljena v domačem okolju, in akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa	750 mg na 8 ur (intravensko ali intramuskularno)
okužbe mehkih tkiv: celulitis, erizipel in okužbe ran	
intraabdominalne okužbe	
zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom	1500 mg na 8 ur (intravensko ali intramuskularno)
hude okužbe	750 mg na 6 ur (intravensko) 1500 mg na 8 ur (intravensko)
kirurška profilaksa pri operacijah prebavil, ginekoloških (vključno s carskim rezom) in ortopedskih operacijah	1500 mg ob indukciji anestezije. To je mogoče dopolniti z dvema 750-mg odmerkoma (intramuskularno) po 8. in 16. urah.
kirurška profilaksa pri kardiovaskularnih operacijah in operacijah požiralnika	1500 mg ob indukciji anestezije, nato 750 mg (intramuskularno) na 8 ur nadaljnjih 24 ur.

Preglednica 2. Otroci < 40 kg

	Dojenčki in mali otroci, starejši od 3 tednov, ter otroci s telesno maso < 40 kg	Dojenčki (od rojstva do 3 tednov starosti)
pljučnica, dobljena v domačem okolju	od 30 do 100 mg/kg/dan (intravensko) v 3 ali 4 deljenih odmerkih; za večino okužb je primeren odmerek 60 mg/kg/dan	od 30 do 100 mg/kg/dan (intravensko) v 2 ali 3 deljenih odmerkih (glejte poglavje 5.2)
zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom		
okužbe mehkih tkiv: celulitis, erizipel in okužbe ran		
intraabdominalne okužbe		

Okvara ledvic

Cefuroksim se izloča predvsem skozi ledvice. Zato je (tako kot velja za vse takšne antibiotike) bolnikom z izrazito okvaro delovanja ledvic odmerek zdravila Zinacef priporočljivo zmanjšati, da bi kompenzirali njegovo počasnejše izločanje.

Preglednica 3. Priporočeni odmerki zdravila Zinacef pri okvari ledvic

Očistek kreatinina	$t_{1/2}$ (ure)	Odmerek (mg)
> 20 ml/min/ $1,73$ m ²	1,7–2,6	Standardnega odmerka (750 mg do 1500 mg trikrat na dan) ni treba zmanjšati.
10–20 ml/min/ $1,73$ m ²	4,3–6,5	750 mg dvakrat na dan
< 10 ml/min/ $1,73$ m ²	14,8–22,3	750 mg enkrat na dan

bolniki na hemodializi	3,75	Dodaten 750-mg odmerek je treba dati intravensko ali intramuskularno na koncu vsake dialize; poleg parenteralne uporabe se lahko natrijev cefuroksimat doda v tekočino za peritonealno dializo (po navadi 250 mg na 2 litra dializne tekočine).
bolniki z odpovedjo ledvic, ki so na kontinuirani arteriovenski hemodializi (CAVH) ali visokopretočni hemofiltraciji (HF) v enotah za intenzivno terapijo	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dvakrat na dan; pri nizkopretočni hemofiltraciji upoštevajte odmerek, kot je priporočen pri okvarjenem delovanju ledvic.

Okvara jeter

Cefuroksim se izloča predvsem skozi ledvice. Ni pričakovati, da bi moteno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko cefuroksima.

Način uporabe

Zdravilo Zinacef je treba injicirati neposredno v veno, v trajanju od 3 do 5 minut, ali dati s kapalno infuzijo ali infuzijo, v trajanju od 30 do 60 minut, ali z globoko intramuskularno injekcijo. Intramuskularne injekcije je potrebno injicirati globoko v dokaj veliko mišico, pri čemer se sme na isto mesto injicirati največ 750 mg. Odmerke večje od 1,5 g je potrebno aplicirati intravensko. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na cefuroksim ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z znano preobčutljivostjo na cefalosporinske antibiotike.

Anamneza hude preobčutljivosti (npr. anafilaktične reakcije) na katero koli vrsto betalaktamskih protibakterijskih zdravil (peniciline, monobaktame ali karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Opisane so bile resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije, tako kot pri vseh betalaktamskih protibakterijskih zdravilih. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s cefuroksimom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali ima bolnik anamnezo hudih preobčutljivostnih reakcij na cefuroksim, kakšen drug cefalosporin ali katero koli drugo vrsto betalaktamskih zdravil. Pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na druga betalaktamska zdravila, ki ni bila huda, je v primeru uporabe cefuroksima potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje z močnimi diuretiki ali aminoglikozidi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z močnimi diuretiki, npr. furosemidom ali aminoglikozidi, je potrebna previdnost pri dajanju visokih odmerkov cefalosporinskih antibiotikov, saj so pri tovrstnih kombinacijah poročali o okvarah ledvic. Pri starostnikih in bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic, je potrebno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Razrast neobčutljivih mikroorganizmov

Uporaba cefuroksima lahko povzroči razrast kandidate (*Candida*). Dolgotrajna uporaba lahko povzroči tudi razrast drugih neobčutljivih mikroorganizmov (npr. enterokokov in *Clostridioides difficile*); zaradi tega je lahko potrebna prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Med uporabo cefuroksima je bil opisan psevdomembranozni kolitis, povezan s protibakterijskimi zdravili; po izrazitosti lahko sega od blagega do smrtno nevarnega. Na to diagnozo je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo cefuroksima ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V pošteev pride prenehanje zdravljenja s cefuroksimom in uvedba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridioides difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Uporaba v sprednjem očesnem prekatu (intrakameralna uporaba) in očesne motnje

Zdravilo Zinacef ni namenjeno za uporabo v sprednjem očesnem prekatu. Poročali so o posameznih primerih in več sočasnih resnih očesnih neželenih učinkih kot posledicah neodobrene uporabe natrijevega cefuroksimata v sprednjem očesnem prekatu, iz vial, odobrenih za intravensko/intramuskularno uporabo. Ti neželeni učinki vključujejo makulozni edem, edem mrežnice, odstop mrežnice, toksičnost za mrežnico, okvaro vida, zmanjšano ostrino vida, zamegljen vid, motnost roženice in edem roženice.

Intraabdominalne okužbe

Zaradi svojega spektra delovanja cefuroksim ni primeren za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo nefermentirajoče po Gramu negativne bakterije (glejte poglavje 5.1).

Vpliv na diagnostične preiskave

Pojav pozitivnega Coombsovega testa, povezanega z uporabo cefuroksima, lahko vpliva na navzkrižno ujemanje krvi (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi bakrovih redukcijskih testov (Benedictov test, Fehlingov test, Clinitest) se rahel vpliv sicer lahko opazi, vendar pa zaradi tega ne bi smelo prihajati do lažno pozitivnih rezultatov, kakršni se lahko pričakujejo pri nekaterih drugih cefalosporinih.

Možen je lažno negativen rezultat pri fericianidnem testu. Za določevanje glukoze v krvi/plazmi bolnikov, ki prejemajo natrijev cefuroksimat, je priporočljivo uporabljati glukoza oksidazno ali heksokinazno metodo.

Pomembni podatki o natriju

To zdravilo vsebuje 42 mg natrija na vialo, kar je enako 2,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cefuroksim lahko vpliva na črevesno floro, kar vodi k manjši reabsorpciji estrogenov in zmanjšani učinkovitosti kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev.

Cefuroksim se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Sočasna uporaba probenecida ni priporočljiva. Sočasna uporaba probenecida namreč podaljša izločanje antibiotika in povzroči zvišanje največje koncentracije v serumu.

Potencialno nefrotoksična zdravila in diuretiki zanke

Pri bolnikih, ki se zdravijo z močnimi diuretiki (npr. furosemidom) ali potencialno nefrotoksičnimi učinkovinami (npr. aminoglikozidnimi antibiotiki), je potrebna previdnost pri dajanju visokih odmerkov cefalosporinskih antibiotikov, saj pri tovrstnih kombinacijah ni mogoče izključiti možnosti za okvaro ledvic.

Druge interakcije

Določanje koncentracije glukoze v krvi/plazmi: glejte poglavje 4.4.

Sočasna uporaba s peroralnimi antikoagulantmi lahko še dodatno zviša internacionalno normalizirano razmerje (INR).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cefuroksima pri nosečnicah je malo. Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Zinacef se sme nosečnicam predpisati le, če korist odtehta tveganje.

Dokazano je, da cefuroksim po intramuskularnem ali intravenskem apliciranju materi prehaja skozi placento in v amnijski tekočini ter popkovnični krvi doseže terapevtske koncentracije.

Dojenje

Cefuroksim se pri človeku v majhni količini izloča v materinem mleku. Pri terapevtskih odmerkih ni pričakovati neželenih učinkov, ni pa mogoče izključiti tveganja za drisko in glivično okužbo sluznic. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s cefuroksimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu natrijevega cefuroksimata na plodnost pri človeku ni. Študije sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Toda glede na znane neželene učinke ni verjetno, da bi cefuroksim vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so nevtropenija, eozinofilija, prehodno zvišanje jetrnih encimov ali bilirubina, zlasti pri bolnikih z že obstoječo jetrno boleznijo, vendar ni dokazov o škodljivosti za jetra ali reakcijah na mestu injiciranja.

Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, ki so navedeni v nadaljevanju, temeljijo na ocenah, saj za večino neželenih učinkov ni na voljo primernih podatkov za izračun. Pojavnost neželenih učinkov, ki so povezani z natrijevim cefuroksimatom, pa se lahko tudi razlikuje glede na indikacijo.

Za določitev pogostnosti zelo pogostih do redkih neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki, pridobljeni s kliničnim preskušanjem. Za določitev pogostnosti vseh ostalih neželenih učinkov (npr. tistih s pojavnostjo $< 1/10.000$) so bili uporabljeni podatki, pridobljeni v obdobju trženja zdravila in se bolj nanašajo na odstotek podanih poročil kot pa na pravo pogostnost.

Neželeni učinki iz vseh kategorij, ki so povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA, pogostnosti in stopnji izrazitosti. Pri razvrstitvi pogostnosti je bil upoštevan naslednji dogovor: zelo pogosti $\geq 1/10$, pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki $< 1/10.000$ in ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Ni znano
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>			razrast <i>Candide</i> , razrast <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	nevtropenija, eozinofilija, znižana koncentracija hemoglobina	levkopenija, pozitiven Coombsov test	trombocitopenija, hemolitična anemija
<u>Bolezni imunskega sistema</u>			povišana telesna temperatura zaradi zdravljenja z zdravilom (t.i. <i>drug fever</i>), intersticijski nefritis, anafilaksija, kožni vaskulitis
<u>Bolezni prebavil</u>		gastrointestinalne motnje	pseudomembranozni kolitis (glejte poglavje 4.4)
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	prehodno povečane vrednosti jetrnih encimov	prehodno povečane vrednosti bilirubina	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		kožni izpuščaj, urtikarija in pruritus	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom, angionevrotični edem
<u>Bolezni sečil</u>			povečane vrednosti serumskega kreatinina, povečane vrednosti dušika sečnine v krvi ter zmanjšanje očistka kreatinina (glejte poglavje 4.4)
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	reakcije na mestu injiciranja, ki lahko vključujejo bolečine in tromboflebitis		
<p><i>Opis izbranih neželenih učinkov</i></p> <p>Antibiotiki iz skupine cefalosporinov imajo tendenco adsorpcije na membrane eritrocitov in reagiranja s protitelesi proti zdravilu. Posledično lahko pride do pozitivnega Coombsovega testa (kar lahko vpliva na navzkrižno ujemanje krvnih skupin) in zelo redko tudi do hemolitične anemije.</p> <p>Pojavi se lahko prehodno povišanje vrednosti serumskih jetrnih encimov ali serumskega bilirubina, ki je običajno reverzibilno.</p> <p>Verjetneje je, da se bo bolečina na mestu intramuskularnega injiciranja pojavila pri višjih odmerkih, vendar pa je malo verjetno, da bo zaradi bolečine zdravljenje potrebno opustiti.</p>			

Pediatrična populacija

Varnostni profil natrijevega cefuroksimata pri otrocih se sklada z varnostnim profilom pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko vodi do nevroloških posledic, vključno z encefalopatijo, konvulzijami in komo. Simptomi prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo, če odmerek ni ustrezno zmanjšan pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Serumske vrednosti cefuroksima je mogoče zmanjšati s hemodializo ali peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druga generacija cefalosporinov, oznaka ATC: J01DC02

Mehanizem delovanja

Cefuroksim zavira sintezo bakterijske celične stene z vezavo na beljakovine, ki vežejo peniciline (PBP – *penicillin binding proteins*). Posledica je prekinitev biosinteze celične stene (peptidoglikana) s posledično lizo in odmrtnjem bakterijske celice.

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij na cefuroksim je lahko posledica enega ali več od naslednjih mehanizmov:

- hidrolize z beta-laktamazami, vključno z (a ne omejeno na) beta-laktamazami z razširjenim spektrom (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*) in encimi Amp-C, ki so lahko inducirani ali stabilno dereprimirani v določenih aerobnih po Gramu negativnih bakterijskih sevih;
- zmanjšane afinitete beljakovin, ki vežejo peniciline, za cefuroksim;
- neprepustnosti zunanje membrane, ki omeji dostop cefuroksima do beljakovin, ki vežejo peniciline v, po Gramu negativnih, bakterijah;
- bakterijskih efluksnih črpalk.

Pričakovati je, da so organizmi, ki so razvili odpornost proti drugim cefalosporinom za injiciranje, odporni proti cefuroksimu. Odvisno od mehanizma odpornosti lahko organizmi, s pridobljeno odpornostjo na peniciline, kažejo zmanjšano občutljivost ali odpornost proti cefuroksimu.

Mejne vrednosti za natrijev cefuroksimat

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), ki jih je postavil EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so:

Mikroorganizem	Mejne vrednosti (mg/l)	
	Občutljivi	Odporni
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ³	opomba ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C in G	opomba ⁴	opomba ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (drugi)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2

<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵
<p>¹ Mejne vrednosti cefalosporinov za <i>Enterobacteriaceae</i> bodo odkrile vse klinično pomembne mehanizme odpornosti (vključno z ESBL in plazmidno posredovanim AmpC). Nekateri sevi, ki tvorijo beta-laktamaze, so občutljivi ali srednje občutljivi za 3. in 4. generacijo cefalosporinov pri teh mejnih vrednostih, zato jih je treba prijaviti kot najdene, tj. prisotnost ali odsotnost ESBL sama po sebi ne vpliva na razvrstitev občutljivosti. Na številnih območjih je odkrivanje in karakterizacija ESBL priporočljiva ali obvezna zaradi obvladovanja okužb.</p> <p>² Mejna vrednost se nanaša na odmerjanja 1500 mg × 3 in le na <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i> in <i>Klebsiella spp.</i></p> <p>³ Na občutljivost stafilokokov za cefalosporine je mogoče sklepati iz občutljivosti za meticilin, razen za ceftazidim, cefiksim in ceftibuten, ki nimajo mejnih vrednosti in se jih ne sme uporabljati pri stafilokoknih okužbah.</p> <p>⁴ Sklepanje o občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G na cefalosporine temelji na občutljivosti na benzilpenicilin.</p> <p>⁵ Mejne vrednosti veljajo za dnevni intravenski odmerek 750 mg × 3 in visok odmerek vsaj 1500 mg × 3.</p>		

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Glede na potrebe je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti znana in je uporabnost tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

Cefuroksim *in vitro* po navadi deluje proti naslednjim mikroorganizmom:

Pogosto občutljivi sevi
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Po Gramu negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmi, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)
<u>Po Gramu negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter spp.</i> , ki ne vključuje <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> , ki ne vključuje <i>E. aerogenes</i> in <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> , ki ne vključuje <i>P. penneri</i> and <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Po Gramu pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Po Gramu negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>

Inherentno odporni mikroorganizmi
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Po Gramu negativni aerobi:</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>Po Gramu pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Po Gramu negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Drugi:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\$ Vsi, proti meticilinu odporni, *S. aureus* so odporni proti cefuroksimu.

In vitro je bilo dokazano, da natrijev cefuroksimat v kombinaciji z aminoglikozidnimi antibiotiki deluje vsaj aditivno, občasno pa so pri delovanju opazili tudi sinergizem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intramuskularnem (i.m.) injiciranju cefuroksima zdravim prostovoljcem je povprečna največja koncentracija v serumu segala od 27 do 35 µg/ml z odmerkom 750 mg in od 33 do 40 µg/ml z odmerkom 1000 mg; dosežena je bila v 30 do 60 minutah po uporabi. Koncentracije v serumu 15 minut po intravenskem (i.v.) vnosu so bile pri 750 mg odmerku 50 µg/ml in pri 1500 mg približno 100 µg/ml.

Kot kaže, se AUC in C_{max} povečujeta linearno s povečevanjem odmerka v razponu posamičnega odmerka od 250 do 1000 mg tako po intramuskularni kot po intravenski uporabi. Po ponavljajoči se intravenski uporabi, 1500-mg odmerkov na 8 ur, v serumu zdravih prostovoljcev niso odkrili znakov kopičenja cefuroksima.

Porazdelitev

Odvisno od metode ugotavljanja poročajo o 33–50 % vezavi na proteine. Povprečen volumen porazdelitve po intramuskularni ali intravenski uporabi odmerkov, v razponu od 250 do 1000 mg, sega od 9,3 do 15,8 l/1,73 m². Koncentracije cefuroksima, ki presegajo minimalno inhibitorno koncentracijo za običajne patogene, je mogoče doseči v mandljih, sinusnih tkivih, bronhialni sluznici, kosteh, plevralni tekočini, sklepni tekočini, sinovijski tekočini, intersticijski tekočini, žolču, sputumu in očesni vodici. V primeru vnetja ovojnic osrednjega živčevja cefuroksim prehaja preko hematoencefalne bariere.

Biotransformacija

Cefuroksim se ne presnavlja.

Izločanje

Cefuroksim se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Serumski razpolovni čas je približno 70 minut tako po intramuskularnem kot intravenskem injiciranju. V 24-ih urah po prejemu odmerka se cefuroksim skoraj v celoti (85–90 %) izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Pretežen del se izloči v prvih šestih urah. Povprečen ledvični očistek sega od 114 do 170 ml/min/1,73 m² po intramuskularni ali intravenski uporabi odmerkov v razponu od 250 do 1000 mg.

Posebne populacije bolnikov

Spol

Med moškimi in ženskami niso ugotovili razlik v farmakokinetiki cefuroksima po enkratni intravenski bolusni injekciji 1000 mg cefuroksima v obliki natrijeve soli.

Starejši

Po intramuskularni ali intravenski uporabi so absorpcija, porazdelitev in izločanje cefuroksima pri starejših bolnikih podobni kot pri mlajših bolnikih z enakovrednim delovanjem ledvic. Ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, je treba odmerek cefuroksima določiti previdno, koristno pa je tudi spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična uporaba

Ugotovljeno je, da je serumski razpolovni čas cefuroksima pri novorojenčkih bistveno podaljšan glede na gestacijsko starost, vendar je pri starejših dojenčkih (starih več kot 3 tedne) in otrocih serumski razpolovni čas podoben kot pri odraslih in znaša od 60 do 90 minut.

Okvara ledvic

Cefuroksim se izloča predvsem skozi ledvice. Tako kot velja za vse takšne antibiotike, je bolnikom z izrazito okvarjenim delovanjem ledvic (tj. z očistkom kreatinina < 20 ml/min) odmerek cefuroksima priporočljivo zmanjšati, da bi kompenzirali njegovo počasnejše izločanje (glejte poglavje 4.2). Cefuroksim se učinkovito odstrani s hemodializo in peritonealno dializo.

Okvara jeter

Ker se cefuroksim izloča predvsem skozi ledvice, ni pričakovati, da bi moteno delovanje jeter vplivalo na njegovo farmakokinetiko.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Ugotovljeno je, da je za cefalosporine najpomembnejši farmakokinetični-farmakodinamični indeks, ki korelira z učinkovitostjo *in vivo*, odstotek odmernega intervala (T %), v katerem je koncentracija nevezanega zdravila nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) cefuroksima za posamezno ciljno vrsto (tj. % T > MIK).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti niso bile izvedene, vendar ni izsledkov, ki bi nakazovali kancerogeni potencial.

Različni cefalosporini zavirajo aktivnost gama-glutamyltranspeptidaze v podganjem urinu, vendar je izrazitost zavrtja s cefuroksimom manjša. To je morda pomembno pri vplivu na klinične laboratorijske preiskave pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Suh prašek

3 leta.

Rekonstituirano zdravilo za injiciranje je lahko shranjeno 5 ur pri temperaturi do 25 °C ali 72 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Rekonstituirano zdravilo za infundiranje je lahko shranjeno 3 ure pri temperaturi do 25 °C ali 72 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. V kolikor se pripravljeno zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer pa shranjevanje praviloma ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijevim pečatom s plastičnim flip off pokrovčkom, ki vsebuje 750 mg cefuroksima (v obliki natrijevega cefuroksimata) v obliki praška.

Vialam cefuroksima v obliki praška so lahko kot topilo priložene tudi ampule vode za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo

Preglednica 4. Dodane količine in koncentracije, ki so lahko uporabne, če so potrebni frakcijski odmerki.

Dodane količine in koncentracije, ki so lahko uporabne, če so potrebni frakcijski odmerki				
<u>Velikost viala</u>	<u>Pot uporabe</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Količina dodane vode (ml)</u>	Približna koncentracija cefuroksima (mg/ml)**

750 mg	intramuskularno	suspenzija	3 ml	216
	intravenski bolus	raztopina	vsaj 6 ml	116
	intravenska infuzija	raztopina	vsaj 6 ml *	116

* Pripravljeno raztopino dodamo v 50 ali 100 ml kompatibilne tekočine za infuzijo (glejte podatke o kompatibilnosti spodaj)

** *Končni volumen raztopine cefuroksima v mediju za rekonstitucijo je povečan zaradi upoštevanega volumna izpodrinjene tekočine zaradi zdravilne učinkovine, kar se kaže v navedenih koncentracijah v mg/ml.*

Kompatibilnost

Natrijev cefuroksimat (5 mg/ml) se lahko uporabi v 5 % m/V ali 10 % m/V raztopini ksilitola za injiciranje.

Natrijev cefuroksimat je kompatibilen z vodnimi raztopinami, ki vsebujejo do 1 % lidokainijevega klorida.

Natrijev cefuroksimat je kompatibilen z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

- 0,9 % m/V raztopini natrijevega klorida za injiciranje (BP);
- 5 % raztopini glukoze za injiciranje (BP);
- 4 % raztopini glukoze v 0,18 % m/V raztopini natrijevega klorida za injiciranje (BP);
- 5 % raztopini glukoze v 0,9 % m/V raztopini natrijevega klorida za injiciranje (BP);
- 5 % raztopini glukoze v 0,45 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje;
- 5 % raztopini glukoze v 0,225 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje;
- 10 % raztopini glukoze za injiciranje;
- raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje (USP);
- M/6 raztopini natrijevega laktata za injiciranje;
- sestavljeni raztopini natrijevega laktata za injiciranje (Hartmannova raztopina) (BP).

Prisotnost hidrokortizon-natrijevega fosfata ne vpliva na stabilnost natrijevega cefuroksimata v 0,9 % m/V raztopini natrijevega klorida za injiciranje (BP) in 5 % raztopini glukoze za injiciranje.

Če so natrijev cefuroksimat dodali intravenski infuziji s heparinom (10 in 50 enot/ml) v 0,9 % m/V raztopini natrijevega klorida za injiciranje (BP) ali intravenski infuziji s kalijevim kloridom (10 in 40 mEq) v 0,9 % m/V raztopini natrijevega klorida za injiciranje (BP), je bila ugotovljena kompatibilnost.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01702/001, H/93/01702/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7.5.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 21.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 5. 2022