

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zinnat 125 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

Zinnat 250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zinnat 125 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

5 ml suspenzije vsebuje 125 mg cefuroksima (v obliki 150 mg aksetilcefuroksimata).

Zinnat 250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

5 ml suspenzije vsebuje 250 mg cefuroksima (v obliki 300 mg aksetilcefuroksimata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zinnat 125 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

Vsebujejo 0,021 g aspartama (E 951) na 5 ml odmerka.

Vsebujejo 3,1 g saharoze na 5 ml odmerka.

Vsebujejo 6 mg propilenglikola (E 1520) na 5 ml odmerka.

Vsebujejo 4,5 mg benzilalkohola (E 1519) na 5 ml odmerka.

Zinnat 250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

Vsebujejo 0,045 g aspartama (E 951) na 5 ml odmerka.

Vsebujejo 2,3 g saharoze na 5 ml odmerka.

Vsebujejo 4,6 mg benzilalkohola (E 1519) na 5 ml odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zinnat je indicirano za zdravljenje spodaj naštetih okužb pri odraslih in otrocih, starejših od 3 mesecev (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- akutni streptokokni tonzilitis in faringitis;
- akutni bakterijski sinuzitis;
- akutno vnetje srednjega ušesa;
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa;
- cistitis;
- pielonefritis;
- nezapletene okužbe kože in mehkih tkiv;
- zdravljenje zgodnjega stadija lymške bolezni.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Trajanje zdravljenja je običajno sedem dni (v razponu 5-10 dni).

Preglednica 1. Odrasli in otroci (≥40 kg)

Indikacija	Odmerjanje
akutni tonzilitis in faringitis, akutni bakterijski sinuzitis	250 mg dvakrat na dan
akutno vnetje srednjega ušesa	500 mg dvakrat na dan
akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa	500 mg dvakrat na dan
cistitis	250 mg dvakrat na dan
pielonefritis	250 mg dvakrat na dan
nezapletene okužbe kože in mehkih tkiv	250 mg dvakrat na dan
lymska bolezen	500 mg dvakrat na dan, 14 dni (razpon od 10 do 21 dni)

Preglednica 2. Otroci (<40 kg)

Indikacija	Odmerjanje
akutni tonzilitis in faringitis, akutni bakterijski sinuzitis	10 mg/kg dvakrat na dan do največ 125 mg dvakrat na dan
otroci, stari dve leti in več, z vnetjem srednjega ušesa ali z drugimi hujšimi okužbami	15 mg/kg dvakrat na dan do največ 250 mg dvakrat na dan
cistitis	15 mg/kg dvakrat na dan do največ 250 mg dvakrat na dan
pielonefritis	15 mg/kg dvakrat na dan do največ 250 mg dvakrat na dan, 10 do 14 dni
nezapletene okužbe kože in mehkih tkiv	15 mg/kg dvakrat na dan do največ 250 mg dvakrat na dan
lymska bolezen	15 mg/kg dvakrat na dan do največ 250 mg dvakrat na dan, 14 dni (10 do 21 dni)

Pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni izkušenj o uporabi zdravila Zinnat.

Tablete in zrnca za peroralno suspenzijo z aksetilcefuroksimatom niso bioekvivalentne in niso zamenljive na podlagi miligram-za-miligram pristopa (glejte poglavje 5.2).

Pri dojenčkih (starih 3 mesece in več) in otrocih s telesno maso manjšo od 40 kg, je morda ustrezneje, če odmerek prilagodimo glede na telesno maso ali starost. Odmerek za zdravljenje večine okužb pri dojenčkih in otrocih, starih 3 mesece do 18 let, je 10 mg/kg dvakrat na dan, do največ 250 mg na dan. Priporočeni odmerek za zdravljenje vnetja srednjega ušesa in drugih resnejših okužb je 15 mg/kg dvakrat na dan, do največ 500 mg na dan.

Spodnji preglednici, ki otroke razvrščata po starosti, vsebujeta smernice za poenostavljeno dajanje zdravila, npr. z odmerno žličko (5 ml) za zdravljenje z večodmerno suspenzijo po 125 mg/5 ml ali 250 mg/5 ml.

Preglednica 3. Odmerjanje po 10 mg/kg za zdravljenje večine okužb

Starost	Odmerek (mg) dvakrat na dan	Volumen na odmerek (ml)

		125 mg	250 mg
3 do 6 mesecev	40 do 60	2,5	-
6 mesecev do 2 leti	60 do 120	2,5 do 5	-
2 do 18 let	125	5	2,5

Preglednica 4. Odmerjanje po 15 mg/kg za zdravljenje vnetja srednjega ušesa in drugih resnejših okužb

Starost	Odmerek (mg) dvakrat na dan	Volumen na odmerek (ml)	
		125 mg	250 mg
3 do 6 mesecev	60 do 90	2,5	-
6 mesecev do 2 leti	90 do 180	5 do 7,5	2,5
2 do 18 let	180 do 250	7,5 do 10	2,5 do 5

Za izboljšanje compliance in točnosti odmerjanja pri zelo majhnih otrocih je lahko večodmerni steklenici priložena odmerna brizga.

Če je potrebno, lahko odmerno brizgo uporabite tudi pri starejših otrocih (glejte spodnje preglednice za odmerjanje).

Pri uporabi suspenzije 125 mg/5 ml se količina zahtevane suspenzije (v ml) za odmerjanje 10 mg/kg pri otroku, ki tehta "W" kg, določi po enačbi: $(10 \times W \times 5) / 125$.

Pri uporabi suspenzije 250 mg/5 ml se količina zahtevane suspenzije (v ml) za odmerjanje 10 mg/kg pri otroku, ki tehta "W" kg, določi po enačbi: $(10 \times W \times 5) / 250$.

V spodnji preglednici so navedeni nekateri primeri odmerkov, izračunanih za pediatrično odmerno brizgo, izraženih v ml ali mg glede na telesno maso otroka (v kg).

Preglednica 5. 10 mg/kg/odmerek (Odmerna brizga za otroke)

Otrokova telesna masa (kg)	Odmerek dvakrat dnevno (mg)	125 mg/5 ml odmerek dvakrat dnevno (ml)	250 mg/5 ml odmerek dvakrat dnevno (ml)
4	40	1,6	0,8
6	60	2,4	1,2
8	80	3,2	1,6
10	100	4,0	2,0
12	120	4,8	2,4

Pri uporabi suspenzije 125 mg/5 ml se količina zahtevane suspenzije (v ml) za odmerjanje 15 mg/kg pri otroku, ki tehta "W" kg, določi po enačbi: $(15 \times W \times 5) / 125$.

Pri uporabi suspenzije 250 mg/5 ml se količina zahtevane suspenzije (v ml) za odmerjanje 15 mg/kg pri otroku, ki tehta "W" kg, določi po enačbi: $(15 \times W \times 5) / 250$.

V spodnji preglednici so navedeni nekateri primeri odmerkov, izračunanih za pediatrično odmerno brizgo, izraženih v ml ali mg glede na telesno maso otroka (v kg).

Preglednica 6. 15 mg/kg/odmerek (Odmerna brizga za otroke)

Otrokova telesna masa (kg)	Odmerek dvakrat dnevno (mg)	125 mg/5 ml odmerek dvakrat dnevno (ml)	250 mg/5 ml odmerek dvakrat dnevno (ml)
4	60	2,4	1,2
6	90	3,6	1,8
8	120	4,8	2,4
10	150	6,0	3,0
12	180	7,2	3,6
14	210	8,4	4,2
16	240	9,6	4,8

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost aksetilcefuroksimata pri bolnikih z ledvično odpovedjo nista bili dokazani. Cefuroksim se izloča predvsem skozi ledvice, zato je bolnikom z izrazito okvaro delovanja ledvic odmerek cefuroksima priporočljivo zmanjšati, da bi kompenzirali njegovo počasnejše izločanje. Cefuroksim se učinkovito odstrani z dializo.

Preglednica 5. Priporočeni odmerki zdravila Zinnat pri okvari ledvic

Očistek kreatinina	t _{1/2} (ure)	Priporočeno odmerjanje
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4–2,4	prilagoditev odmerka ni potrebna običajni odmerek 125 mg do 500 mg dvakrat na dan
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	običajni posamični odmerek vsakih 24 ur
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	običajni posamični odmerek vsakih 48 ur
med hemodializo	2–4	enkratni dodatni običajni posamični odmerek je treba dati na koncu vsake dialize

Okvara jeter

Podatkov glede bolnikov z okvaro jeter ni na voljo. Cefuroksim se izloča predvsem skozi ledvice, zato ni pričakovati, da bi moteno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko cefuroksima.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Za optimalno absorpcijo je treba suspenzijo aksetilcefuroksimata vzeti s hrano.

Za navodila za pripravo zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Odvisno od odmerka so na voljo tudi druge farmacevtske oblike.

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**

Pri bolnikih, ki so imeli alergijsko reakcijo na peniciline ali druge betalaktamske antibiotike, je potrebna posebna pozornost, saj obstaja tveganje navzkrižne preobčutljivosti. 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.

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija

Po zdravljenju lymške bolezni z aksetilcefuroksimatom se lahko pojavi Jarisch-Herxheimerjeva reakcija, ki je neposredna posledica baktericidnega delovanja aksetilcefuroksimata na povzročitelja lymške bolezni, spiroheto *Borrelia burgdorferi*. Bolnike je treba seznaniti s tem, da je to pogosta posledica antibiotičnega zdravljenja lymške bolezni, ki pa običajno mine sama od sebe (glejte poglavje 4.8).

Razrast neobčutljivih mikroorganizmov

Tako kot pri ostalih antibiotikih lahko jemanje aksetilcefuroksimata povzroči pretirano rast kandidate. Podaljšana uporaba lahko povzroči tudi pretirano rast neobčutljivih organizmov (npr. enterokokov in klostridijev (*Clostridium difficile*)). V tem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Med uporabo skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno s cefuroksimom, je bil opisan psevdomembranski kolitis, povezan s protibakterijskimi zdravili, ki 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 poštev pride prenehanje zdravljenja s cefuroksimom in uvedba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko (glejte poglavje 4.8).

Vpliv na diagnostične preiskave

Pojav pozitivnega Coombsovega testa, povezan z uporabo cefuroksima, lahko vpliva na navzkrižni preizkus pri pregledu krvi (glejte poglavje 4.8).

Možen je lažno negativen rezultat fericianidnega testa. Za določanje glukoze v krvi/plazmi bolnikov, ki prejemajo aksetilcefuroksimat, je priporočljivo uporabljati glukoza oksidazno ali heksokinazno metodo.

Pomembni podatki o pomožnih snoveh

Pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo je treba upoštevati vsebnost saharoze v suspenziji in zrcnih aksetilcefuroksimata in jim ustrezno svetovati.

125 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

Vsebujejo 3 g saharoze na 5 ml odmerek.

Vsebujejo 6 mg propilenglikola (E 1520) na 5 ml odmerek.

Vsebujejo 4,5 mg benzilalkohola (E 1519) na 5 ml odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

Vsebujejo 2,3 g saharoze na 5 ml odmerek.

Vsebujejo 4,6 mg benzilalkohola (E 1519) na 5 ml odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Aksetilcefuroksimat suspenzija vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina, zato jo je pri bolnikih s fenilketonurijo treba uporabljati previdno. Predkliničnih in kliničnih podatkov, s pomočjo katerih bi se ocenila uporaba aspartama pri dojenčkih mlajših od 12 tednov, ni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila za znižanje želodčne kislosti lahko znižajo biološko uporabnost aksetilcefuroksimata v primerjavi z vrednostjo ob uporabi zdravila na tešče in tako izničijo sicer povečano absorpcijo zdravila po jedi.

Aksetilcefuroksimat 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 povzroči pomembno zvišanje največje koncentracije v serumu, površino pod krivuljo serumske koncentracije tekom časa in podaljša razpolovni čas izločanja cefuroksima.

Sočasna uporaba s peroralnimi antikoagulanti lahko še dodatno zviša INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cefuroksima pri nosečnicah je malo. Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na nosečnost, embrionalni razvoj ali razvoj fetusa ter porodni ali postnatalni razvoj. Zdravilo Zinnat se sme nosečnicam predpisati le, če korist odtehta tveganje.

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, zato bo morda dojenje treba prekiniti. Upoštevati je treba možnost večje občutljivosti. Cefuroksim se lahko med dojenjem uporablja le, ko zadevni zdravnik ovrednoti razmerje med koristjo in tveganjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu aksetilcefuroksimata 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. To zdravilo lahko povzroči omotico, zato je treba bolnike opozoriti, naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so razrast kandidate, eozinofilija, glavobol, omotica, gastrointestinalne motnje in prehodno zvišanje jetrnih encimov.

Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, ki so navedeni v nadaljevanju, temeljijo na ocenah, saj za večino neželenih učinkov ni na voljo primernih podatkov za izračun (npr. podatki iz s placebom nadzorovanih študij). Pojavnost neželenih učinkov, ki so povezani z aksetilcefuroksimatom, pa se lahko tudi razlikuje glede na indikacijo.

Za določitev pogostnosti zelo pogostih do redkih neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki, pridobljeni iz velikih kliničnih študij. Za določitev pogostnosti vseh ostalih neželenih učinkov (npr. tistih s pojavnostjo < 1/10.000) so bili uporabljeni predvsem podatki, pridobljeni v obdobju trženja zdravila in se bolj nanašajo na odstotek podanih poročil kot pa na pravo pogostnost. Podatki iz s placebom nadzorovanih preskušanj niso bili na voljo. Kjer je bila pogostnost izračunana iz podatkov kliničnih preskušanj, ta temelji na podatkih, pri katerih gre za povezavo z zdravilom (ocenjeno s strani raziskovalca). Znotraj posamezne pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki iz vseh kategorij, ki so povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA, pogostnosti in stopnji resnosti. 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 neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Ni znano
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	razrast <i>kandide</i>		razrast <i>Clostridium difficile</i>
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	eozinofilija	pozitiven Coombsov test, trombocitopenija, levkopenija (včasih močno izražena)	hemolitična anemija
<u>Bolezni imunskega sistema</u>			povišana telesna temperatura zaradi zdravljenja z zdravilom (t. i. <i>drug fever</i>), serumska bolezen, anafilaksa, Jarisch-Herxheimerjeva reakcija
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, omotica		
<u>Bolezni prebavil</u>	diareja, slabost, abdominalne bolečine	bruhanje	pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	prehodno povečanje vrednosti jetrnih encimov		zlatenica (pretežno holestatična), hepatitis
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		kožni izpuščaji	urtikarija, pruritus, multiforni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (eksantemska nekroliza) (glejte <i>Bolezni imunskega sistema</i>), angionevrotični edem
<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 navzkrižni preizkus pri pregledu krvi) in zelo redko tudi do hemolitične anemije.</p> <p>Pojavi se lahko prehodno povišanje vrednosti serumskih jetrnih encimov, ki je običajno reverzibilno.</p>			

Pediatrična populacija

Varnostni profil aksetilcefuroksimata 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

Aksetilcefuroksimat se s hidrolizo preko esteraznih encimov pretvori v aktivni antibiotik, cefuroksim. 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 (a ne omejeno na) beta-laktamaze z razširjenim spektrom (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*) in encimi AmpC, 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 aksetilcefuroksimat

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

Mikroorganizem	Mejne vrednosti (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>

<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	≤ 8	> 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>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125	> 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 1
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	IE ⁵	IE ⁵

¹ Mejne vrednosti cefalosporinov za *Enterobacteriaceae* 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.

² Samo nezahtevne okužbe sečil (cistitis) (glejte poglavje 4.1).

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.

⁴ Sklepanje o občutljivosti beta-hemolitičnih streptokokov skupin A, B, C in G za betalaktam temelji na občutljivosti za penicilin.

⁵ Nezaдостni podatki, da so omenjene vrste dobra tarča za zdravljenje z učinkovino. Poročali so o minimalni inhibitorni koncentraciji (MIK) z opombami ampak brez spremljajoče razdelitve na občutljive ali odporne.

S = občutljivi (*susceptible*), R = odporni (*resistant*)

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 aksetilcefuroksimata 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>Koagulazno negativni staphylococcus</i> (občutljiv za meticilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Po Gramu negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirohete:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Mikroorganizmi, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Po Gramu negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (razen <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp.
<u>Po Gramu pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Po Gramu negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
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>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Aksetilcefuroksimat se po peroralni uporabi absorbira iz gastrointestinalnega trakta in se hitro hidrolizira v intestinalni sluznici in krvi ter se kot cefuroksim sprosti v krvni obtok. Najboljšo absorpcijo se doseže ob jemanju kmalu po obroku hrane.

Po zaužitju tablet aksetilcefuroksimata med jedjo se pojavijo največje serumske koncentracije (2,1 µg/ml po odmerku po 125 mg, 4,1 µg/ml po odmerku po 250 mg, 7,0 µg/ml po odmerku po 500 mg in 13,6 µg/ml po odmerku po 1000 mg) približno 2 do 3 ure po vnosu. Stopnja absorpcije cefuroksima iz suspenzije je v primerjavi s tabletami manjša, kar vodi v kasnejšo, nižjo največjo serumsko koncentracijo in zmanjšano sistemsko biološko uporabnost (4 do 17 % manjšo). Testiranje na zdravih odraslih ni izkazalo bioekvivalence med aksetilcefuroksimat peroralno suspenzijo in aksetilcefuroksimat tabletami, zato zamenjava na osnovi miligram-za-miligram ni mogoča (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika cefuroksima je pri peroralnem odmerku v razponu od 125 do 1000 mg linearna. Pri ponavljajočih peroralnih odmerkih od 250 mg do 500 mg ni prišlo do kopičenja cefuroksima.

Porazdelitev

Odvisno od metode ugotavljanja poročajo o 33–50 % vezavi na proteine. Navidezen volumen porazdelitve po enkratnem odmerku 500 mg tablete aksetilcefuroksimata, danem 12-im zdravim prostovoljcem, je znašal 50 l (CV % = 28 %). Koncentracije cefuroksima, ki presegajo minimalno inhibitorno koncentracijo za običajne patogene, je mogoče doseči v mandljih, sinusnih tkivih, bronhialni sluznici, kosteh, pleuralni tekočini, tekočini v sklepah, 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

Serumski razpolovni čas znaša med 1 uro in 1,5 ure. Cefuroksim se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Ledvični očistek znaša od 125 do 148 ml/min/1,73 m².

Posebne populacije bolnikov

Spol

Med moškimi in ženskami niso ugotovili razlik v farmakokinetiki cefuroksima.

Starejši

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri odmerkih do največ 1 g na dan posebna previdnost ni potrebna. Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost zmanjšane delovanja ledvic, zato je treba odmerek pri starejših prilagoditi glede na ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična uporaba

Pri starejših dojenčkih (starih > 3 mesece) in pri otrocih je farmakokinetika cefuroksima podobna kot pri odraslih.

Podatkov iz kliničnega preskušanja o uporabi aksetilcefuroksimata pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni na voljo.

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost aksetilcefuroksimata pri bolnikih z ledvično odpovedjo nista bili dokazani. Cefuroksim se izloča predvsem skozi ledvice. Tako kot velja za vse takšne antibiotike, je bolnikom z izrazito okvarjenim delovanjem ledvic (tj. z očistkom kreatinina < 30 ml/minuto) odmerek cefuroksima priporočljivo zmanjšati, da bi kompenzirali njegovo počasnejše izločanje (glejte poglavje 4.2). Cefuroksim se učinkovito odstrani z dializo.

Okvara jeter

Podatkov glede bolnikov z okvaro jeter ni na voljo. Cefuroksim se izloča predvsem skozi ledvice, zato ni pričakovati, da bi moteno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko cefuroksima.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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-glutamiltanspeptidaze 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

Zinnat 125 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo
aspartam (E 951)
ksantanski gumi
kalijev acesulfamat (E 950)
povidon K30
stearinska kislina
saharoza
aroma mešanega sadja (vsebuje propilenglikol (E 1520))
benzilalkohol (E 1519)
prečiščena voda

Zinnat 250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo
aspartam (E 951)
ksantanski gumi
kalijev acesulfamat (E 950)
povidon K30
stearinska kislina
saharoza
aroma mešanega sadja
benzilalkohol (E 1519)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Poročali so o pojavu pozitivnega Coombsovega testa med uporabo cefalosporinov – ta pojav lahko vpliva na navzkrižni preizkus pri pregledu krvi.

6.3 Rok uporabnosti

Nepripravljena Zinnat suspenzija ima rok uporabnosti 2 leti od datuma izdelave.
Pripravljena suspenzija je uporabna do 10 dni, če jo shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo
Večodmerne steklenice:
Zinnat suspenzija je na voljo v obliki suhih, belih do sivobelih zrn z okusom mešanega sadja. Po navodilih pripravljena suspenzija vsebuje 125 mg ali 250 mg cefuroksima (v obliki aksetilcefuroksimata) na 5 ml suspenzije.

Zrnca so na voljo v steklenicah iz temnega stekla tipa III po Ph. Eur., ki imajo z indukcijskim gretjem pritrjeno tesnilno membrano. Steklenice omogočajo pripravo 40, 50, 60, 70, 80 ali 100 ml 125 mg/5 ml suspenzije oziroma 50, 60, 70 ali 100 ml 250 mg/5 ml suspenzije.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

Navodila za pripravo/dajanje

Pred uporabo zdravila je treba steklenico močno pretresti.

Pripravljena suspenzija je uporabna do 10 dni, če jo shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2°C do 8°C.

Zdravilo Zinnat suspenzija iz večodmernih steklenic lahko dalje redčite s hladnimi sadnimi sokovi ali z mlečnimi napitki, vendar jo morate uporabiti takoj.

Navodila za pripravo suspenzije v večodmerni steklenici

1. Pretresite steklenico, da se vsebina porazdeli. Vsa zrnca morajo biti prosto pretočna v steklenici. Odstranite pokrovček in toplotno zavarjeno membrano. Če je slednja poškodovana ali je ni, morate izdelek vrniti farmacevtu.
2. Dodajte celotno količino hladne vode, kot je navedeno na nalepki na steklenici oziroma do oznake na merici (če je priložena). Če je bila voda predhodno prekuhana, jo je pred dodajanjem potrebno ohladiti na sobno temperaturo. Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo ne smete mešati z vročo ali toplo tekočino. Treba je uporabiti hladno vodo, da se prepreči zgostitev suspenzije.
3. Ponovno namestite pokrovček. Steklenico pustite stati, da se voda v celoti vpije v zrnca; to naj bi trajalo približno eno minuto.
4. Steklenico obrnite navzdol in jo dobro stresajte (vsaj 15 sekund), dokler niso vsa zrnca pomešana z vodo.
5. Steklenico obrnite v pokončni položaj in jo dobro stresajte vsaj eno minuto, dokler niso vsa zrnca pomešana z vodo.

Suspenzijo Zinnat nemudoma shranite v hladilniku pri temperaturi med 2°C in 8°C (ne zamrzujte) in jo pustite stati najmanj eno uro pred uporabo prvega odmerka. Pripravljena suspenzija je uporabna do 10 dni, če jo shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2°C do 8°C.

Pred uporabo zdravila vedno dobro pretresite steklenico. Odmerna brizga ali žlička je priložena za dajanje posameznega odmerka.

Navodila za uporabo odmerne brizge (če je priložena)

1. Snemite pokrovček s steklenice in vanjo vstavite brizgo z nastavkom. Potiskajte jo navzdol, dokler se nastavek trdno ne pritrdi v vrat steklenice. Steklenico in brizgo obrnite navzdol.
2. Povlecite bat navzgor po valju, tako da bo rob brizginega valja poravnana z oznako na bat, ki označuje potrebni odmerek.
3. Steklenico in odmerno brizgo obrnite v pokončni položaj. Držite brizgo in bat, da se bat ne bi premaknil, in brizgo izvlecite iz steklenice. Plastični nastavek ostane v vratu steklenice.
4. Bolnik naj sedi vzravnan. Brizgo mu vstavite v usta, tako da bo njena konica usmerjena proti notranji strani lica.
5. Počasi pritisnite na brizgin bat, da zdravilo izteče iz brizge in ob tem ne pride do zadušitve. Zdravila NE SMETE vbrizgati v močnem curku.
6. Po uporabi odmerka steklenico zaprite. Plastični nastavek mora ostati v vratu steklenice. Brizgo razstavite in jo temeljito umijte s čisto vodo. Bat in valj posušite na zraku.

Pripravljene suspenzije ali zrnca ne smete mešati z vročimi tekočinami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01704/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

ZINNAT 125 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo: 9. 7. 1998

ZINNAT 250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo: 29. 11. 1999

Datum zadnjega podaljšanja:

ZINNAT 125 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo: 27. 8. 2008

ZINNAT 250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo: 27. 8. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 5. 2022