

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cefuroksim Alkaloid-Int 250 mg prašek za raztopino za injiciranje
Cefuroksim Alkaloid-Int 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Cefuroksim Alkaloid-Int 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cefuroksim Alkaloid-Int 250 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 250 mg cefuroksima v obliki 263 mg natrijevega cefuroksimata.

Cefuroksim Alkaloid-Int 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 750 mg cefuroksima v obliki 789 mg natrijevega cefuroksimata.

Cefuroksim Alkaloid-Int 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 1500 mg cefuroksima v obliki 1578 mg natrijevega cefuroksimata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Cefuroksim Alkaloid-Int 250 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 13,55 mg (0,589 mmol) natrija.

Cefuroksim Alkaloid-Int 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 40,65 mg (1,767 mmol) natrija.

Cefuroksim Alkaloid-Int 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 81,30 mg (3,535 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Cefuroksim Alkaloid-Int 250 mg prašek za raztopino za injiciranje

prašek za raztopino za injiciranje

Cefuroksim Alkaloid-Int 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

prašek za raztopino za injiciranje/ infundiranje

Cefuroksim Alkaloid-Int 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int je sterilni prašek bele ali skoraj bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int je indicirano za zdravljenje spodaj navedenih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki (od rojstva) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

- Pljučnica, dobljena v domačem okolju.
- Akutna poslabšanja kroničnega bronhitisa.
- Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritsom.
- Okužbe mehkih tkiv: celulitis, erizipel in okužbe ran.
- Intraabdominalne okužbe (glejte poglavje 4.4).
- Profilaksa proti okužbam pri gastrointestinalnih (vključno s posegi na požiralniku), 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 dajati skupaj z dodatnim ustreznim protibakterijskim zdravilom.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protimikrobnih 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 pielonefritsom	1,5 g na 8 ur (intravensko ali intramuskularno)
Hude okužbe	750 mg na 6 ur (intravensko) 1,5 g na 8 ur (intravensko)
Kirurška profilaksa pri gastrointestinalnih, ginekoloških (vključno s carskim rezom) in ortopedskih operacijah	1,5 g ob indukciji anestezije. Temu lahko dodamo še dva 750-mg odmerka (intramuskularno) po 8 in 16 urah.
Kirurška profilaksa pri kardiovaskularnih operacijah in operacijah na požiralniku	1,5 g ob indukciji anestezije, nato 750 mg (intramuskularno) na 8 ur v nadaljnjih 24 urah.

Preglednica 2: Otroci < 40 kg

	Dojenčki in malčki starejši od 3 tednov in otroci < 40 kg	Dojenčki (od rojstva do starosti 3 tednov)
Pljučnica, dobljena v domačem okolju	30 do 100 mg/kg/dan (intravensko), razdeljeno na 3 ali 4 odmerke; odmerek 60 mg/kg/dan je ustrezen za večino okužb	30 do 100 mg/kg/dan (intravensko), razdeljeno na 2 ali 3 odmerke (glejte poglavje 5.2)
Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritsom		
Okužbe mehkih tkiv: celulitis, erizipel in okužbe ran		
Intraabdominalne okužbe		

Ledvična okvara

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

Preglednica 3: Priporočeni odmerki zdravila Cefuroksim Alkaloid-Int pri ledvični okvari

Očistek kreatinina	T _{1/2} (ure)	Odmerek (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Standardnega odmerka (od 750 mg do 1,5 g 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 (običajno 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 nego	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dvakrat na dan; pri nizkopretočni hemofiltraciji sledite navodilom za odmerjanje pri ledvični okvari.

Jetrna okvara

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

Način uporabe

Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int 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. 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.

Preobčutljivost na cefalosporinske antibiotike.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na katero koli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov (peniciline, monobaktame ali karbapeneme) v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Opisane so bile resne in občasno tudi 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 v anamnezi hude preobčutljivostne reakcije na cefuroksim, kakšen drug cefalosporin ali katero koli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov. 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 sočasno zdravijo z močnimi diuretiki, npr. furosemidom ali aminoglikozidi, je potrebna previdnost pri dajanju velikih odmerkov cefalosporinskih antibiotikov, saj so pri tovrstnih kombinacijah poročali o ledvičnih okvarah. Pri starostnikih in bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic, je treba spremljati ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2).

Razrast neobčutljivih mikroorganizmov

Uporaba cefuroksima lahko povzroči razrast gliv kvasovk rodu *Candida*. Dolgotrajna uporaba lahko povzroči tudi razrast drugih neobčutljivih mikroorganizmov (npr. enterokokov in bakterije *Clostridium difficile*), kar lahko zahteva prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Med uporabo cefuroksima je bil opisan psevdomembranozni kolitis, povezan s protibakterijskimi zdravili, ki lahko po stopnji resnosti sega od blagega do smrtno nevarnega. Na to diagnozo je treba pomisliti pri 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 bakteriji *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Intraabdominalne okužbe

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

Uporaba v sprednjem očesnem prekatu in očesne motnje

Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int 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.

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, do katerih lahko pride pri nekaterih drugih cefalosporinih.

Ker je pri fericianidnem testu možen lažno negativen rezultat, je za določanje koncentracije glukoze v krvi/plazmi bolnikov, ki prejemajo natrijev cefuroksimat, priporočljivo uporabljati glukoza oksidazno ali heksokinazno metodo.

Pomembni podatki o pomožnih snoveh

Zdravila Cefuroksim Alkaloid-Int vsebujejo natrij.

Ena viala zdravila Cefuroksim Alkaloid-Int 250 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje 13,55 mg (0,589 mmol) natrija, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Ena viala zdravila Cefuroksim Alkaloid-Int 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 40,65 mg (1,767 mmol) natrija.

Ena viala zdravila Cefuroksim Alkaloid-Int 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 81,30 mg (3,535 mmol) natrija.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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 zdravili (npr. aminoglikozidnimi antibiotiki), je potrebna previdnost pri dajanju velikih 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 zviša internacionalno normalizirano razmerje (INR).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cefuroksima pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int se sme nosečnicam predpisati le, če korist odtehta tveganje.

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

Dojenje

Cefuroksim se pri človeku v majhnih količinah izloča v materino mleko. 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 ljudeh ni. Študije sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji 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 pojavnosti. Pojavnost neželenih učinkov, ki so povezani z natrijevim cefuroksimatom, pa se lahko tudi razlikuje glede na indikacijo.

Za določitev pogostnosti zelo pogostih, pogostih do redkih neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki, pridobljeni s kliničnimi raziskavami. Za določitev pogostnosti vseh ostalih neželenih učinkov (npr. tistih s pojavnostjo $< 1/1.000$) so bili uporabljeni podatki, pridobljeni v obdobju trženja zdravila in se bolj nanašajo na odstotek podanih poročil kot pa na pravo pogostnost.

Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, vseh stopenj, so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA, pogostnosti in stopnji resnosti. Naslednji dogovor je bil uporabljen za razvrstitev pogostnosti: 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 ($< 1/10.000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Neznani
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>			Razrast gliv kvasovk iz rodu <i>Candida</i> , razrast bakterije <i>Clostridium 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. im. <i>drug fever</i>), intersticijski nefritis, anafilaksija, kožni vaskulitis
<u>Bolezni prebavil</u>		gastrointestinalne motnje	pseudomembranozni kolitis
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	prehodno povečanje vrednosti jetrnih encimov	prehodno povečanje vrednosti bilirubina	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		kožni izpuščaj, urtikarija in	multiformni eritem, toksična epidermalna

		srbenje	nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom, angionevrotični edem
<u>Bolezni sečil</u>			povečane vrednosti serumskega kreatinina in 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 bolečino 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 krvi) in zelo redko tudi do hemolitične anemije.</p> <p>Pojavi se lahko prehodno povečanje vrednosti jetrnih encimov ali bilirubina v serumu, 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 zdravljenje zaradi bolečine treba opustiti.</p>			

Pediatrična populacija

Varnostni profil natrijevega cefuroksimata pri otrocih je podoben kot 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 pri bolnikih z okvaro ledvic ni ustrezno zmanjšan (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, cefalosporini druge generacije

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), kar vodi do lize in odmrta bakterijske celice.

Mehanizmi odpornosti

Odpornost bakterij na cefuroksim je lahko posledica enega ali več 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;
- nepropustnosti zunanje membrane, ki omeji dostop cefuroksima do beljakovin, ki vežejo peniciline, v po Gramu negativnih bakterijah;
- bakterijskih iztočnih črpalk.

Pričakovati je, da so organizmi, ki so razvili odpornost na druge cefalosporine za injiciranje, odporni na cefuroksim. Organizmi lahko s pridobljeno odpornostjo na peniciline kažejo zmanjšano občutljivost ali odpornost na cefuroksim, kar je odvisno od mehanizma odpornosti.

Mejne vrednosti za natrijev cefuroksimat

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

Mikroorganizem	Mejne vrednosti (mg/l)	
	S	R
<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> (druge vrste)	≤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

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 na cefalosporine 3. in 4. generacije 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 za obvladovanje okužb.

² Mejne vrednosti glede na 1,5-g odmerek trikrat na dan in samo za bakterije *E. coli*, *P. mirabilis* in *Klebsiella* spp.

³ Na občutljivost stafilokokov na cefalosporine je mogoče sklepati iz občutljivosti na 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 na betalaktam temelji na občutljivosti na penicilin.

⁵ Mejne vrednosti veljajo za dnevni intravenski odmerek 750 mg x 3 in velik odmerek vsaj 1,5 g x 3.

S= občutljiv, R= odporen

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da uporabite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi poiščite strokovni nasvet, če je lokalna prevalenca odpornosti znana in je uporabnost tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

Cefuroksim je *in vitro* običajno aktiven proti naslednjim mikroorganizmom:

Pogosto občutljivi sevi
<u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin) [§] <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)
<u>Gramnegativni aerobi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmi, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo
<u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegativni aerobi:</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</i> spp. (razen <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Odporni mikroorganizmi
<u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Drugi:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

^s Vsi sevi *S. aureus*, ki so odporni na meticilin, so odporni na cefuroksim.

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 bil razpon povprečne največje koncentracije v serumu od 27 do 35 µg/ml pri 750-mg odmerku, in od 33 do 40 µg/ml pri 1000-mg odmerku; dosežena je bila v 30 do 60 minutah po dajanju. 15 minut po intravenskem (i.v.) injiciranju je bila serumska koncentracija pri 750-mg odmerku približno 50 µg/ml in pri 1500-mg odmerku približno 100 µg/ml.

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

Porazdelitev

Odvisno od uporabljene metode poročajo o 33–50 % vezavi na beljakovine. Povprečni porazdelitveni volumen po intramuskularnem ali intravenskem dajanju odmerkov v razponu od 250 do 1000 mg je od 9,3 do 15,8 l/1,73 m². Koncentracije cefuroksima, ki presegajo minimalno inhibitorno koncentracijo za običajne patogene, je mogoče doseči v tonzilah, sinusnih tkivih, bronhialni sluznici, kosteh, pleuralni tekočini, sklepni tekočini, sinovijski tekočini, intersticijski tekočini, žolču, sputumu in prekatni vodki. V primeru vnetja ovojnic osrednjega živčevja prehaja cefuroksim skozi krvno-možgansko pregrado.

Presnova

Cefuroksim se ne presnavlja.

Izločanje

Cefuroksim se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Razpolovni čas v serumu je tako po intramuskularnem kot intravenskem injiciranju približno 70 minut. 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. Po intramuskularnem ali intravenskem dajanju odmerkov v razponu od 250 do 1000 mg je povprečni ledvični očistek od 114 do 170 ml/min/1,73 m².

Posebne skupine 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 pa 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 podobne antibiotike, je bolnikom z izrazito okvarjenim delovanjem ledvic (tj. z očistkom kreatinina < 20 ml/min) odmerek cefuroksima zaradi počasnejšega izločanja priporočljivo zmanjšati (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 %), pri katerem je koncentracija nevezanega zdravila nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) cefuroksima za posamezno ciljno vrsto (tj. $\% T > \text{MIK}$).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja 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

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Natrijevega cefuroksimata v injekcijski brizgi ne smemo mešati z aminoglikozidnimi antibiotiki.

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

2,74-odstotna m/V raztopina natrijevega hidrogenkarbonata za injiciranje (BP) zaradi svoje pH vrednosti znatneje vpliva na barvo raztopine, zato omenjene raztopine ni priporočljivo uporabljati pri pripravi raztopine natrijevega cefuroksimata. Pri bolnikih, ki prejemajo raztopino natrijevega hidrogenkarbonata za injiciranje v obliki infuzije, se natrijev cefuroksimat po potrebi vseeno lahko doda v cevko infuzijskega sistema.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji v vodi za injekcije je bila dokazana 24 ur pri temperaturi 2-8°C.

Iz mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik in običajno ne presega 24 ur pri temperaturi 2-8°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int 250 mg je pakirano v vialah iz brezbarvnega stekla tipa III in gumijastim zamaškom iz bromobutila tipa I, zaporko in vijoličastim pokrovom. Škatla vsebuje 5 vial in navodilo za uporabo.

Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int 750 mg je pakirano v vialah iz brezbarvnega stekla tipa III in gumijastim zamaškom iz bromobutila tipa I, zaporko in zelenim pokrovom. Škatla vsebuje 5 vial in navodilo za uporabo.

Zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int 1500 mg je pakirano v vialah iz brezbarvnega stekla tipa III in gumijastim zamaškom iz bromobutila tipa I, zaporko in modrim pokrovom.

Škatla vsebuje 5 vial in navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za intramuskularno ali intravensko uporabo (glejte poglavje 4.2).

Navodila za pripravo

Preglednica 4: Dodane količine in koncentracije raztopin, ki so lahko uporabne, kadar so potrebni frakcijski odmerki.

Dodane količine in koncentracije raztopin, ki so lahko uporabne, kadar so potrebni frakcijski odmerki

Velikost viala	Količina dodane vode (ml)	Približna koncentracija cefuroksima (mg/ml)**
250 mg prašek za raztopino za injiciranje		
250 mg	intramuskularno: 1 ml intravensko: vsaj 2 ml	216 116
750 mg prašek za raztopino za injiciranje in infundiranje		
750 mg	intramuskularno: 3 ml intravenski bolus: vsaj 6 ml intravenska infuzija: vsaj 6 ml	216 116 116
1,5 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje		
1,5 g	intramuskularno: 6 ml intravenski bolus: vsaj 15 ml intravenska infuzija: vsaj 15 ml*	216 94 94

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

** 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

Rekonstituirano zdravilo Cefuroksim Alkaloid-Int dodano spodaj navedenim zdravilom in raztopinam je namenjeno samo takojšnji uporabi.

1500 mg natrijevega cefuroksimata, ki ga raztopimo v 15 ml vode za injekcije, lahko dodamo raztopini metronidazola (500 mg/100 ml) za intravensko uporabo.

Natrijev cefuroksimat (1500 mg) je kompatibilen tako s 1000 mg azlocilina (v 15 ml) kot s 5000 mg azlocilina (v 50 ml).

Natrijev cefuroksimat (5 mg/ml) se lahko meša z 5-% m/V ali 10-% m/V raztopino ksilitola za injiciranje. Natrijev cefuroksimat je kompatibilen z vodnimi raztopinami, ki vsebujejo do 1 % lidokainijevega klorida.

Natrijev cefuroksimat je kompatibilen z večino pogosteje uporabljenih tekočin za intravensko uporabo :

- 9 mg/ml (0,9-% m/V) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo (BP);
- 50 mg/ml (5-%) raztopini glukoze za intravensko uporabo (BP);
- 40 mg/ml (4-%) raztopini glukoze v 1,8 mg/ml (0,18-% m/V) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo (BP);

- 50 mg/ml (5-%) raztopini glukoze v 9 mg/ml (0,9-%) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo;
- 50 mg/ml (5-%) raztopini glukoze v 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo;
- 50 mg/ml (5-%) raztopini glukoze v 2,25 mg/ml (0,225-%) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo;
- 100 mg/ml (10-%) raztopini glukoze za intravensko uporabo;
- 100 mg/ml (10-%) raztopini invertnega sladkorja v vodi za injekcije;
- Ringerjevi raztopini za intravensko uporabo (USP);
- raztopini Ringerjevega laktata za intravensko uporabo (USP);
- M/6 raztopini natrijevega laktata za intravensko uporabo;
- sestavljeni raztopini natrijevega laktata za intravensko uporabo (Hartmannova raztopina) (BP).

Prisotnost hidrokortizon natrijevega fosfata ne vpliva na stabilnost natrijevega cefuroksimata v 0,9-% (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo (BP) in 5-% (50 mg/ml) raztopini glukoze za intravensko uporabo.

Natrijev cefuroksimat je kompatibilen z intravensko infuzijo s heparinom (10 in 50 enot/ml) v 0,9-% (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo ali intravensko infuzijo s kalijevim kloridom (10 in 40 mEq/L) v 0,9-% (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
 Šlandrova ulica 4
 1231 Ljubljana-Črnuče
 Slovenija
 tel: +386 (0)1 300 42 90
 faks: +386 (0)1 300 42 91
 e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/12/00362/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 2012
 Datum zadnjega podaljšanja: 2. 10. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 5. 2018