

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala vsebuje 789 mg natrijevega cefuroksimata, kar ustreza 750 mg cefuroksima.

Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala vsebuje 1578 mg natrijevega cefuroksimata, kar ustreza 1500 mg cefuroksima.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

#### Cefuroksim AptaPharma 750 mg

Količina natrija na vialo: približno 42 mg (1,8 mmol).

#### Cefuroksim AptaPharma 1500 mg

Količina natrija na vialo: približno 83 mg (3,6 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bele do svetlo rumene barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cefuroksim AptaPharma 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

*Odrasli in otroci  $\geq 40$  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.

Otroci <40 kg

	<b>Dojenčki in mali otroci, starejši od 3 tednov, ter otroci s telesno maso &lt; 40 kg</b>	<b>Dojenčki (od rojstva do 3 tednov starosti)</b>
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 Cefuroksim AptaPharma priporočljivo zmanjšati, da bi kompenzirali njegovo počasnejše izločanje.

*Priporočeni odmerki zdravila Cefuroksim AptaPharma pri okvari ledvic*

<b>Očistek kreatinina</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (ure)</b>	<b>Odmerek (mg)</b>
> 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7-2,6	Standardnega odmerka (750 mg do 1500 mg trikrat na dan) ni treba zmanjšati.
10-20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3-6,5	750 mg dvakrat na dan
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	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 Cefuroksim AptaPharma 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 1500 mg je potrebno aplicirati intravensko.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Raztopina zdravila Cefuroksim AptaPharma lahko variira od svetlo rumene do jantarne barve, kar ne vpliva na njeno jakost.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino 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 občasne smrtne preobčutljivostne reakcije, tako kot pri vseh betalaktamskih protibakterijskih zdravilih. Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale v Kounisov sindrom (akutni alergijski koronarni arteriospazem, ki lahko povzroči miokardni infarkt (glejte poglavje 4.8)). V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s cefuroksimom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Resni kožni neželeni učinki (SCARS - severe cutaneous adverse reactions)

V povezavi z zdravljenjem s cefuroksimom so poročali o resnih kožnih neželenih učinkih, ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.8).

V času predpisovanja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba cefuroksim nemudoma ukiniti in razmisliti o drugem zdravljenju. Če se je pri bolniku med uporabo cefuroksima razvila resna reakcija, kot je SJS, TEN ali DRESS, se zdravljenja s cefuroksimom pri tem bolniku ne sme nikoli znova začeti.

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 okvari 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 kandide (*Candida*). Dolgotrajna uporaba lahko povzroči tudi razrast drugih neobčutljivih mikroorganizmov (npr. enterokokov in *Clostridium 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 poštev pride prenehanje zdravljenja s cefuroksimom in uvedba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

#### Uporaba v sprednjem očesnem prekatu in očesne motnje

Zdravilo Cefuroksim AptaPharma 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 pomožnih snoveh

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 42 mg (1,8 mmol) natrija na 750 mg, kar je enako 2,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 83 mg (3,6 mmol) natrija na 1500 mg, kar je enako 4,2 % 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 antikoagulanti 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 Cefuroksim AptaPharma 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, 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, pridobljenih v obdobju trženja zdravila in se bolj nanašajo na odstotek podanih poročil kot 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  $< 1/1000$ , zelo redki  $< 1/10.000$  in ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Ni znano</b>
Infekcijske in parazitske			razrast <i>kandide</i> , razrast <i>Clostridium difficile</i>

bolezni			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, eozinofilija, znižana koncentracija hemoglobina	levkopenija, pozitiven Coombsov test	trombocitopenija, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			Povišana telesna temperatura zaradi zdravljenja z zdravilom (t.i. <i>drug fever</i> ), intersticijski nefritis, anafilaksija, kožni vaskulitis
Srčne bolezni			Kounisov sindrom
Bolezni prebavil		gastrointestinalne motnje	pseudomembranozni kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	prehodno povečanje vrednosti jetrnih encimov	prehodno povečanje vrednosti bilirubina	
Bolezni kože in podkožja		kožni izpuščaj, urtikarija in pruritus	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom, angionevrotični edem, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni sečil			povečane vrednosti serumskega kreatinina, povečane vrednosti dušika sečnine v krvi ter zmanjšanje očistka kreatinina (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	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, 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 prekinitve 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> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba <sup>3</sup>	opomba <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C in G	opomba <sup>4</sup>	opomba <sup>4</sup>
<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 <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>Mejna vrednost se nanaša na odmerjanja 1500 x 3 in le na *E. coli*, *P. mirabilis* in *Klebsiella spp.*

<sup>3</sup>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.

<sup>4</sup>Sklepanje o občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G na cefalosporine temelji na občutljivosti na benzilpenicilin.

<sup>5</sup>Mejne vrednosti veljajo za dnevni intravenski odmerek 750 mg x 3 in visok odmerek vsaj 1500 mg x 3.

### 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**

##### Po Gramu pozitivni aerobi:

*Staphylococcus aureus* (občutljiv za meticilin) \*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus agalactiae*

##### Po Gramu negativni aerobi:

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

#### **Mikroorganizmi, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost**

##### Po Gramu pozitivni aerobi:

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus mitis* (skupina viridans)

##### Po Gramu negativni aerobi:

*Citrobacter spp.* (razen *C. freundii*)

*Enterobacter spp.* (razen *E. aerogenes* in *E. cloacae*)

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus spp.* (razen *P. penneri* in *P. vulgaris*)

*Providencia spp.*

*Salmonella spp.*

##### Po Gramu pozitivni anaerobi:

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium spp.*

##### Po Gramu negativni anaerobi:

*Fusobacterium spp.*

*Bacteroides spp.*

#### **Inherentno odporni mikroorganizmi**

##### Po Gramu pozitivni aerobi:

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

##### Po Gramu negativni aerobi:

*Acinetobacter spp.*

*Burkholderia cepacia*

*Campylobacter spp.*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

<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>Clostridium 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 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup> 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.  $\% T > \text{MIK}$ ).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

Cefuroksim je kompatibilen z najpogostejšimi infuzijskimi tekočinami in elektrolitskimi raztopinami. Raztopina natrijevega hidrogenkarbonata 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. Natrijev cefuroksimat se v injekcijski brizgi ne sme mešati z aminoglikozidnimi antibiotiki.

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

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje v 10-ml vialah iz stekla tipa III. Viale so zaprte s temno sivim gumijastim zamaškom s premerom 20 mm in pokrite z aluminijasto zaporko in zeleno snemno zaporko.

Pakiranje 10 vial.

Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje v 20-ml vialah iz stekla tipa III. Viale so zaprte s temno sivim gumijastim zamaškom s premerom 20 mm in pokrite z aluminijasto zaporko in modro snemno zaporko.

Pakiranje 10 vial.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

#### Navodila za rekonstitucijo

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

<b>Dodane količine in koncentracije, ki so lahko uporabne, če so potrebni frakcijski odmerki</b>				
<u>Velikost vial</u>	<u>Pot uporabe</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Količina dodane vode (ml)</u>	<u>Približna koncentracija cefuroksima (mg/ml)**</u>
<b>750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje</b>				
750 mg	intramuskularno	suspenzija	3 ml	216
	intravenski bolus	raztopina	vsaj 6 ml	116
	intravenska infuzija	raztopina	vsaj 6 ml	116
<b>1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje</b>				
1500 mg	intramuskularno	suspenzija	6 ml	216
	intravenski bolus	raztopina	vsaj 15 ml	94
	intravenska infuzija	raztopina	15 ml*	94

\* Pripravljen 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 učinkovine, kar se kaže v navedenih koncentracijah v mg/ml.*

#### Kompatibilnost

Natrijev cefuroksimat je kompatibilen z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

- raztopini natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9%)
- vodi za injekcije
- 1% raztopini lidokainijevega klorida za injiciranje

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

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02543/003-004

**9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6. 2. 2019  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 9. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. 5. 2023