

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Ricefan 250 mg filmsko obložene tablete

Ricefan 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg cefuroksima, kar ustreza 300,715 mg aksetilcefuroksimata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg cefuroksima, kar ustreza 601,43 mg aksetilcefuroksimata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

250 mg filmsko obložene tablete: modre, izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako "204" na eni strani, velikosti 15,1 mm x 8,1 mm.

500 mg filmsko obložene tablete: modre, izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako "203" na eni strani, velikosti 19,1 mm x 9,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ricefan je indicirano za zdravljenje spodaj naštetih okužb pri odraslih, mladostnikih in otrocih, ki so težji od 40 kg:

- 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, mladostniki in otroci (≥ 40 kg)

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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)

Pediatrična populacija

Ricefan 250 mg in 500 mg filmsko obložene tablete niso primerne za zdravljenje otrok, lažjih od 40 kg.

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, če je primerno, 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)

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

Bolniki z okvaro 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 3. Priporočeni odmerki zdravila Ricefan 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

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolniki na hemodializi	2–4	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

Tablete Ricefan je za optimalno absorpcijo treba vzeti po jedi.

Tablet Ricefan se ne sme drobiti, zato niso primerne za bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti. Za otroke se lahko uporablja peroralna suspenzija s cefuroksimom.

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 drugo 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. 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.

Hude kožne neželene reakcije (SCARS)

V povezavi z zdravljenjem s cefuroksimom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s: Steven-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko smrtno nevarne (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 prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če je bolnik med zdravljenjem s cefuroksimom razvil resno reakcijo, kot je SJS, TEN ali DRESS, se zdravljenja s cefuroksimom pri tem bolniku ne sme nikoli znova uvesti.

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

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

posledica antibiotičnega zdravljenja Lymske bolezni, ki pa običajno mine sama od sebe (glejte poglavje 4.8).

Razrast neobčutljivih mikroorganizmov

Tako kot pri ostalih antibiotikih lahko jemanje aksetilcefuroksimata povzroči razrast *Candidae*. Podaljšana uporaba lahko povzroči tudi pretirano rast neobčutljivih organizmov (npr. enterokokov in *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, povezanega z uporabo cefuroksima, lahko vpliva na navzkrižni preizkus (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.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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.

Cefuroksim se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Sočasna uporaba probenecida ni priporočljiva. Sočasna uporaba probenecida namreč povzroči pomembno zvišanje najvišje 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, razvoj zarodka ali plodu, porod ali postnatalni razvoj. Zdravilo Ricefan se sme nosečnicam predpisati le, če korist odtehta tveganje.

Dojenje

Cefuroksim se pri človeku v majhni količini izloča v materino mleko. 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 lečeči zdravnik ovrednoti razmerje med koristjo in tveganjem.

Plodnost

PI_Text054807_1	- Updated:	Page 4 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so razrast *Candida*, eozinofilija, glavobol, omotica, prebavne 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 študij, nadzorovanih s placebom). Pojavnost neželenih učinkov, ki so povezani z aksetilcefuroksimatom, pa se lahko razlikuje tudi glede na indikacijo.

Za določitev pogostnosti zelo pogostih do redkih neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki, pridobljeni iz obsežnih 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 preizkušanj, nadzorovanih s placebom, niso bili na voljo. Kjer je bila pogostnost izračunana iz podatkov kliničnih preizkušanj, 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	razrast <i>Candida</i>		razrast <i>Clostridium difficile</i>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	pozitiven Coombsov test, trombocitopenija, levkopenija (včasih močno izražena)	hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			povišana telesna temperatura zaradi zdravljenja z zdravilom (t. i. <i>drug fever</i>), serumska bolezen, anafilaksa, Jarisch-Herxheimerjeva reakcija
Bolezni	glavobol,		

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

živčevja	omotica		
Srčne bolezni			Kounisov sindrom
Bolezni prebavil	diareja, slabost, bolečine v trebuhu	bruhanje	pseudomembranski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	prehodno zvišanje vrednosti jetrnih encimov		zlatenica (pretežno holestatska), hepatitis
Bolezni kože in podkožja		kožni izpuščaji	urtikarija, pruritus, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (eksantemska nekroliza) (<i>glejte Bolezni imunskega sistema</i>), angioedem, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
<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) in zelo redko tudi do hemolitične anemije.</p> <p>Pojavi se lahko prehodno zvišanje 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

Simptomi

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).

Zdravljenje

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

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 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 betalaktamazami, vključno (a ne omejeno na) z betalaktamazami 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 vrstah;
- 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 betalaktamaze, 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).

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 Nezadostni podatki (*insufficient evidence*), 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 tolikšna, da je uporabnost aksetilcefuroksimata pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Pogosto občutljive vrste
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Po Gramu negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirohete:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Mikroorganizmi, pri katerih je pridobljena odpornost lahko težava
<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 aerobi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Po Gramu negativni aerobi:</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>

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<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 aerobi:</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 prebavil in se hitro hidrolizira v črevesni sluznici in krvi ter se kot cefuroksim sprosti v krvni obtok. Najboljša absorpcija se doseže ob jemanju kmalu po obroku hrane.

Po zaužitju tablet z aksetilcefuroksimatom med jedjo se pojavijo največje serumske koncentracije (2,9 µg/ml po odmerku po 125 mg, 4,4 µg/ml po odmerku po 250 mg, 7,7 µg/ml po odmerku po 500 mg in 13,6 µg/ml po odmerku po 1000 mg) približno 2,4 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 pri zdravih odraslih ni pokazalo bioekvivalence med peroralno suspenzijo z aksetilcefuroksimatom in tabletami z aksetilcefuroksimatom, 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 z aksetilcefuroksimatom, danem 12 zdravim prostovoljcem, je znašal 50 l (CV %=28 %). Koncentracije cefuroksima, ki presegajo minimalno inhibitorno koncentracijo za običajne patogene, je mogoče doseči v tonzilah, 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 krvno-možganske pregrade.

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

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 zmanjšanega delovanja ledvic, zato je treba odmerek pri starejših prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

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

Podatkov iz kliničnih preizkušanj z aksetilcefuroksimatom pri dojenčkih, mlajših od 3 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-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

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
kalcijev stearat

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kalcijev karbonat
krospovidon (vrsta A)

Filmska obloga
hipromeloza (6 cp)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol
briljantno modro FCF (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al): 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20 ali 24 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/15/02061/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 10. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 4. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.3.1	Cefuroxime
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

18. 8. 2023