

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Cefuroksim Apta 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

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

Cefuroksim Apta 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

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

Ena 750 mg viala vsebuje 39 mg natrija (1,8 mEq).

Ena 1500 mg viala vsebuje 78 mg natrija (3,6 mEq).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bele do krem barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

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

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preglednica 1: Odrasli in otroci ≥ 40 kg

Indikacija	Odmerek
pljučnica, dobljena v domačem okolju, in akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa	750 mg na 8 ur

okužbe mehkih tkiv: celulitis, erizipel in okužbe ran	(intravensko ali intramuskularno)
intraabdominalne okužbe	
zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom	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 operacijah prebavil, ginekoloških (vključno s carskim rezom) in ortopedskih operacijah	1,5 g 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	1,5 g ob indukciji anestezije, nato 750 mg (intramuskularno) na 8 ur nadaljnjih 24 ur.

Preglednica 2: Otroci <40 kg

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

Okvara ledvic

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

Preglednica 3: Priporočeni odmerki zdravila Cefuroksim Apta pri okvari ledvic

Očistek kreatinina	t_{1/2} (ure)	Odmerek mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7-2,6	Standardnega odmerka (750 mg do 1,5 mg trikrat na dan) ni treba zmanjšati.
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3-6,5	750 mg dvakrat na dan
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8-22,3	750 mg enkrat na dan
bolniki na hemodializi	3,75	Dodatni 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 Apta 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 zdravilno 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. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s cefuroksimom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

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

Sočasno zdravljenje z močnimi diuretiki ali aminoglikozidi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z močnimi diuretiki, npr. furosemidom ali aminoglikozidi, je potrebna previdnost pri dajanju visokih odmerkov cefalosporinskih antibiotikov, saj so pri tovrstnih kombinacijah poročali o 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 kandidate (*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 pošteev pride prenehanje zdravljenja s cefuroksimom in uvedba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *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).

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

Zdravilo Cefuroksim Apta prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje natrij. To je treba upoštevati pri bolnikih, 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 učinkovinami (npr. aminoglikozidnimi antibiotiki), je potrebna previdnost pri dajanju visokih odmerkov cefalosporinskih antibiotikov, saj pri tovrstnih kombinacijah ni mogoče izključiti možnosti za okvaro ledvic.

Druge interakcije

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cefuroksima pri nosečnicah je malo. Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Cefuroksim Apta 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 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 s stroji.

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).

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

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.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)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ³	opomba ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C in G	opomba ⁴	opomba ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (drugi)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹Mejne 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.

²Mejna vrednost se nanaša na odmerjanja 1,5 x 3 in le na *E. coli*, *P. mirabilis* in *Klebsiella spp.*

³Na 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.

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

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

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 tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

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

Pogosto občutljivi sevi
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)
<u>Po Gramu negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmi, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Po Gramu negativni 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 spp.</i> (razen <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Po Gramu pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Po Gramu negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Inherentno odporni mikroorganizmi
<u>Po Gramu pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Po Gramu negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter spp.</i>

<i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</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 m². Koncentracije cefuroksima, ki presegajo minimalno inhibitorno koncentracijo za običajne patogene, je mogoče doseči v mandljih, sinusnih tkivih, bronhialni sluznici, kosteh, plevralni tekočini, sklepni tekočini, sinovijski tekočini, intersticijski tekočini, žolču, sputumu in očesni vodici. V primeru vnetja ovojnic osrednjega živčevja cefuroksim prehaja preko hematoencefalne bariere.

Biotransformacija

Cefuroksim se ne presnavlja.

Izločanje

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

Posebne populacije bolnikov

Spol

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

Starejši

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

Pediatrična uporaba

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

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

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-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

Natrijev cefuroksimat se v injekcijski brizgi ne sme mešati z aminoglikozidnimi antibiotiki.

2,74 % m/V raztopina natrijevega hidrogenkarbonata za injiciranje (BP) zaradi svojega pH-ja 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.

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

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti:

2 leti

Rok uporabnosti po rekonstituciji:

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji zdravila je dokazano 24 ur pri temperaturi 2-8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba suspenzijo/raztopino uporabiti takoj. Če raztopine/suspenzije ne uporabimo takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2-8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Shranjevanje zdravila po rekonstituciji:

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

Pripravljene raztopine in suspenzije natrijevega cefuroksimata se lahko med shranjevanjem nekoliko močneje obarvajo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cefuroksim Apta 750 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Škatla s 5 9-ml steklenimi vialami (steklo tipa III) s praškom. Viale so zaprte z gumijastim (bromobutilnim) zamaškom in pokrite z aluminijastim pokrovčkom.

Cefuroksim Apta 1500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Škatla s 5 30-ml steklenimi vialami (steklo tipa III) s praškom. Viale so zaprte z gumijastim (bromobutilnim) zamaškom in pokrite z aluminijastim pokrovčkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

Intramuskularno injiciranje

Vsebino vial zdravila Cefuroksim Apta 750 mg raztopite v 3 ml sterilne vode za injekcije.

Vsebino vial zdravila Cefuroksim Apta 1500 mg raztopite v 6 ml sterilne vode za injekcije.

Pretrsite, da nastane motna suspenzija.

Intramuskularno injekcijo je treba dati globoko intramuskularno s predhodno aspiracijo, da bi se izognili vbodu v žilo.

Intravensko injiciranje

Vsebino vial zdravila Cefuroksim Apta 750 mg raztopite v vsaj 6 ml sterilne vode za injekcije in stresajte, dokler se povsem ne raztopi.

Vsebino vial zdravila Cefuroksim Apta 1500 mg raztopite v vsaj 15 ml sterilne vode za injekcije in stresajte, dokler se povsem ne raztopi.

Intravensko injekcijo je treba dati počasi (v 3 do 5 minutah) ali jo vbrizgati v infuzijski sistem, če bolnik prejema še druga zdravila.

Intravensko infundiranje

Vsebino vial zdravila Cefuroksim Apta 750 mg raztopite v vsaj 6 ml sterilne vode za injekcije in stresajte, dokler se povsem ne raztopi.

Vsebino vial zdravila Cefuroksim Apta 1500 mg raztopite v 15 ml sterilne vode za injekcije in stresajte, dokler se povsem ne raztopi.

Tako pripravljeno raztopino natrijevega cefuroksimata dodamo v 50 ali 100 ml kompatibilne tekočine za intravensko uporabo (glejte poglavje »Kompatibilnost« v nadaljevanju). Te raztopine lahko dajemo neposredno v veno ali pa v cevko infuzijskega sistema, če bolnik prejema parenteralne tekočine.

Suspenzija je bela do bledorumena, raztopina pa je bledorumena do temnorumena; to je posledica značilnosti zdravilne učinkovine in ne vpliva na varnost ali učinkovitost zdravila.

Priporočljiva je uporaba sveže pripravljenih raztopin.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

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

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

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

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

Kompatibilnost

1500 mg natrijevega cefuroksimata, ki ga raztopimo s 15 ml vode za injekcije, lahko dodamo injekciji metronidazola (500 mg/100 ml). 1500 mg natrijevega cefuroksimata je kompatibilno z 1000 mg azlocilina (v 15 ml) ali 5000 mg azlocilina (v 50 ml).

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

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

Natrijev cefuroksimat je kompatibilen z naslednjimi raztopinami za infundiranje, če ga dodamo:

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

Prisotnost hidrokortizon-natrijevega fosfata ne vpliva na stabilnost natrijevega cefuroksimata v 0,9 % m/V raztopini natrijevega klorida za injiciranje (BP) in 5 % raztopini glukoze za injiciranje. Če so natrijev cefuroksimat dodali intravenski infuziji s heparinom (10 in 50 enot/ml) v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje ali intravenski infuziji s kalijevim kloridom (10 in 40 mEq) v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje, je bila ugotovljena kompatibilnost.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00361/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.08.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.11.2016