

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Aksef[®], 500 mg, film tablete
INN: cefuroksim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg cefuroksima (u obliku cefuroksimaksetila).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne film tablete bele boje sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane i utisnutom oznakom „NOBEL“ sa druge strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cefuroksim je indikovano kod odraslih i dece starije od 3 meseca (videti odeljke 4.4 i 5.1) za terapiju sledećih infekcija:

- Akutni streptokokni faringitis i tonzilitis
- Akutni bakterijski sinuzitis
- Akutni otitis media
- Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa
- Cistitis
- Pijelonefritis
- Nekomplikovane infekcije kože i mekih tkiva
- Terapija rane faze lajmske bolesti

Kod pacijenata koji ne mogu da gutaju, potrebno je koristiti preparate cefuroksima odgovarajućeg farmaceutskog oblika.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice za odgovarajuću upotrebu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajeno trajanje terapije je sedam dana (može varirati od pet do deset dana).

Tabela 1. Odrasli i deca (≥ 40 kg)

| Indikacija | Doziranje |
|--|--|
| Akutni tonzilitis i faringitis, akutni bakterijski sinuzitis | 250 mg dva puta dnevno |
| Akutni otitis media | 500 mg dva puta dnevno |
| Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa | 500 mg dva puta dnevno |
| Cistitis | 250 mg dva puta dnevno |
| Pijelonefritis | 250 mg dva puta dnevno |
| Nekomplikovane infekcije kože i mekih tkiva | 250 mg dva puta dnevno |
| Lajmska bolest | 500 mg dva puta dnevno u trajanju od 14 dana (može varirati od 10 do 21 dan) |

Tabela 2. Deca (<40 kg)

| Indikacija | Doziranje |
|--|---|
| Akutni tonzilitis i faringitis, akutni bakterijski sinuzitis | 10 mg/kg dva puta dnevno do maksimalno 125 mg dva puta dnevno* |
| Otitis media kod dece uzrasta od dve ili više godina ili, kod dece sa težim infekcijama gde je potrebno, | 15 mg/kg dva puta dnevno do maksimalno 250 mg dva puta dnevno |
| Cistitis | 15 mg/kg dva puta dnevno do maksimalno 250 mg dva puta dnevno |
| Pijelonefritis | 15 mg/kg dva puta dnevno do maksimalno 250 mg dva puta dnevno 10 do 14 dana |
| Nekomplikovane infekcije kože i mekih tkiva | 15 mg/kg dva puta dnevno do maksimalno 250 mg dva puta dnevno |
| Lajmska bolest | 15 mg/kg dva puta dnevno do maksimalno 250 mg dva puta dnevno u trajanju od 14 dana (može varirati od 10 do 21 dan) |

*Za doziranje 125 mg dva puta dnevno, potrebno je koristiti lekove odgovarajućeg farmaceutskog oblika i jačine.

Nema podataka o upotrebi cefuroksima kod dece mlađe od tri meseca.

Cefuroksimaksetil tablete i cefuroksimaksetil granule za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentne zbog toga se ne mogu zameniti po principu "milligram za milligram" (videte odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost cefuroksimaksetila kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se smanjenje doze cefuroksima kako bi se kompenzovalo sporije izlučivanje. Cefuroksim se efikasno uklanja dijalizom.

Tabela 3. Preporučeno doziranje kod pacijenata sa oštećenjem bubrega

| Klirens kreatitina | T _{1/2} (sati) | Preporučene doze |
|--------------------------------------|-------------------------|--|
| ≥ 30 mL/min/1,73 m ² | 1,4-2,4 | Nije potrebno prilagođavanje doze (standardne doze 125 mg do 500 mg dva puta dnevno) |
| 10-29 mL/min/1,73 m ² | 4,6 | Standardna individualna doza jednom dnevno |
| <10 mL/min/1,73 m ² | 16,8 | Standardna individualna doza svakih 48 sati |
| U toku hemodijalize | 2-4 | Potrebno je dodati jednu standardnu individualnu dozu na kraju svake dijalize |

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o primeni cefuroksim aksetila kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da se cefuroksim prvenstveno eliminiše putem bubrega, oštećenje jetre ne bi trebalo da utiče na farmakokinetiku cefuroksima.

Način primene

Oralna primena.

Lek Aksef je potrebno uzeti nakon obroka kako bi se postigla optimalna resorpcije.

Tablete ne treba usitnjavati i stoga nisu prikladne za lečenje pacijenata koji ne mogu da gutaju tablete.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na cefuroksimaksetil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti sa poznatom preosetljivošću na cefalosporinske antibiotike.

Teška preosetljivost (na primer anafilaktična reakcija) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (penicilini, monobaktami i karbapenemi) u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su alergični na peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike jer postoji rizik od pojave unakrsne osetljivosti. Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, tako i kod cefuroksima, su zabeležene ozbiljne reakcije preosetljivosti, ponekad sa smrtnim ishodom. U slučaju teških reakcija preosetljivosti, neophodno je odmah prekinuti terapiju cefuroksimom i sprovesti adekvatne hitne mere lečenja.

Pre započinjanja terapije cefuroksimom potrebno je utvrditi da li pacijent ima u anamnezi teške reakcije preosetljivosti na cefuroksim, na druge cefalosporine ili na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik. Potreban je oprez kod pacijenata koji u anamnezi imaju lakše reakcije preosetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike.

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija se javlja nakon primene cefuroksimaksetila za lečenje lajmske bolesti. Ova reakcija je posledica baktericidne aktivnosti cefuroksimaksetila na bakteriju koja izaziva lajmsku bolest, spirohetu *Borrelia burgdorferi*. Pacijentima je potrebno objasniti da je ova reakcija česta posledica lečenja Lajmske bolesti antibiotikom, te da obično sama prolazi nakon nekoliko dana redovnog uzimanja antibiotika.

Povećani rast neosetljivih mikroorganizama

Kao i sa drugim antibioticima, upotreba cefuroksimaksetila može da izazove pekomerni rast gljivice *Candida*. Produžena upotreba može za posledicu da ima povećanje razmnožavanja rezistentnih mikroorganizama (kao što su npr. *Enterococci* i *Clostridium difficile*), zbog čega može biti potrebno da se i prekine terapija (videti odeljak 4.8).

Pseudomembranozni kolitis povezan sa primenom antibiotika je zabeležen prilikom primene skoro svih antibiotika, uključujući cefuroksim i može varirati u težini od blagog do životno ugrožavajućeg. Potrebno je razmotriti mogućnost ove dijagnoze u slučaju dijareje koja se javlja za vreme ili nakon upotrebe cefuroksima (videti odeljak 4.8). Potrebno je razmotriti prekid terapije cefuroksimom i primenu specifične terapije za lečenje *Clostridium difficile*. Ne smeju se primenjivati lekovi koji inhibiraju peristaltiku (videti odeljak 4.8).

Interferencija sa dijagnostičkim testovima

Razvoj pozitivnog *Coombs*-ovog testa povezanog sa primenom cefuriksima može interferirati sa izvođenjem unakrsnih analiza krvi (videti odeljak 4.8).

Kako se kod pacijenata koji primaju cefuroksimaksetil može javiti lažno negativan rezultat fericijanidnog testa, preporučuje se da se kod određivanja koncentracije glukoze u krvi/plazmi koriste metode glukozooksidaze ili heksokinaze.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji smanjuju kiselost želuca mogu izazvati smanjenje biorasploživosti leka u poređenju sa biorasploživošću leka kada se primeni na prazan želudac i sklone su da ponište uticaj poboljšane resorpcije nakon uzimanja obroka.

Cefuroksimaksetil može uticati na crevnu floru, što dovodi do smanjenja ponovne resorpcije estrogena i smanjenja efikasnosti kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Cefuroksimaksetil se izlučuje putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Ne preporučuje se istovremena primena sa probenicidom. Istovremena primena cefuroksima i probenecida značajno povećava maksimalnu koncentraciju, vrednost PIK i poluvreme eliminacije cefuroksima.

Istovremena primena sa oralnim antikoagulansima može dovesti do povećanja vrednosti INR.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni cefuroksima kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale štetno dejstvo na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Lek Aksef se sme propisivati trudnicama samo ako korist od primene leka prevazilazi rizik.

Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Ne očekuju se neželjena dejstva pri terapijskim dozama, mada rizik od pojave dijareje i gljivičnih infekcija mukoznih membrana se ne može isključiti. U tom slučaju je potrebno prekinuti dojenje. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojave preosetljivosti. Lek Aksef se sme primenjivati za vreme dojenja samo nakon procene odnosa koristi i rizika od strane ordinirajućeg lekara.

Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju cefuroksimaksetila na plodnost kod ljudi. Studije reproduktivnosti na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije dejstva cefuroksima na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, pošto ovaj lek može dovesti do pojave nesvestice, potrebno je upozoriti pacijente da budu oprezni dok upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva su prekomeran rast gljivice *Candida*, eozinofilija, glavobolja, vrtoglavica, gastrointestinalni poremećaji i prolazno povećanje vrednosti enzima jetre.

S obzirom da odgovarajući podaci za izračunavanje učestalosti za većinu reakcija (npr. iz placebo kontrolisanih studija) nisu dostupni, učestalost neželjenih dejstava navedenih u nastavku je procenjena. Potrebno je i napomenuti da incidenca javljanja neželjenih dejstava povezanih sa primenom cefuroksima može varirati u zavisnosti od indikacije.

Podaci iz velikih kliničkih studija su korišćeni kako bi se odredila frekvencija javljanja neželjenih dejstava (od veoma čestih do retkih). Frekvencije svih ostalih neželjenih dejstava (npr. onih koja se javljaju u frekvenci < 1/10 000) su uglavnom određene korišćenjem postmarketinških podataka, i više se odnose na učestalost prijavljivanja nego na pravu frekvenciju njihovog javljanja. Podaci iz placebo kontrolisane studije nisu dostupni. Kada je incidenca bila izračunata na osnovu podataka iz kliničkih studija, bazirana je na podacima vezanim za lek (procena istraživača). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Neželjena dejstva povezana sa terapijom, svi stepeni, su navedena i grupisana prema MedDRA klasifikaciji sistema organa, frekvenciji javljanja i stepenu težine. Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

| Sistem organa | Česta | Povremena | Nepoznata |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Infekcije i infestacije | Prekomeran rast gljivica <i>Candida</i> | | Prekomeran rast <i>Clostridium difficile</i> |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | eozinofilija | pozitivan <i>Coombs</i> -ov test, trombocitopenija, leukopenija (ponekad vrlo izražena) | hemolitička anemija |
| Poremećaji imunskog sistema | | | povišena telesna temperatura izazvana lekom, serumska bolest, anafilaksa, <i>Jarisch-Herxheimer</i> reakcija |
| Poremećaji nervnog sistema | glavobolja, vrtoglavica | | |
| Gastrointestinalni poremećaji | dijareja, mučnina, abdominalni bol | povraćanje | pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4) |
| Hepatobilijarni poremećaji | prolazno povećanje koncentracije enzima jetre | | žutica (prevashodno holestatska), hepatitis |
| Poremećaji kože i potkožnih tkiva | | kožni osip | urtikarija, pruritus, <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson</i> –ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (egzantematična nekroliza) (videti <i>Poremećaje imunskog sistema</i>), angioneurotski edem |

Opis odabranih neželjenih reakcija

Cefalosporini se, kao klasa lekova, mogu vezati na površinu membrane eritrocita i reagovati sa antitelima protiv leka, što može dovesti do pozitivnog rezultata *Coombs*-ovog testa (što može interferirati sa izvođenjem unakrsnih analiza krvi) i vrlo retko do hemolitičke anemije.

Bila su uočena prolazna povećanja koncentracije enzima jetre u serumu, što je obično reverzibilno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosti profil cefuroksima kod dece je identičan bezbednosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje cefalosporinima može izazvati neuroloških posledica, uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja se mogu javiti ako doza nije na odgovarajući način smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Koncentracije cefalosporina u serumu se mogu smanjiti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; cefalosporini druge generacije

ATC šifra: J01DCO2

Mehanizam dejstva

Cefuroksimaksetil podleže hidrolizi pod dejstvom enzima esteraza i nastaje aktivni antibiotik, cefuroksim. Nakon vezivanja za penicilin-vezujuće proteine (engl. *penicilin binding proteins*, PBS) cefuroksim inhibira sintezu ćelijskog zida bakterije. Na taj način dolazi do prekida biosinteze ćelijskog zida (peptidoglikan), što dovodi do lize i smrti bakterijske ćelije.

Mehanizam nastanka rezistencije

Pojava rezistencije bakterije na cefuroksim se može javiti usled delovanja jednog ili više sledećih mehanizama:

- hidrolize pod dejstvom beta-laktamaza; uključujući (ali ne i ograničavajući se na) beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) i AmpC enzime čija se indukcija ili stabilna aktivacija može pojaviti kod nekih Gram-negativnih bakterija;

- smanjenog afiniteta penicilin-vezujućih proteina za cefuroksim;
- nepropustljivosti spoljašnje membrane, što sprečava dostupnost cefuroksima penicilin-vezujućim proteinima kod nekih Gram-negativnih bakterija;
- aktivnost efluks pumpi u bakterijama.

Očekuje se da će organizmi koji su stekli rezistenciju na druge parenteralne cefalosporine biti rezistentni i na cefuroksim.

U zavisnosti od mehanizma rezistencije, organizmi sa stečenom rezistencijom na penicilin mogu da ispolje smanjenu osetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

Granične vrednosti za cefuroksimaksetil

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su sledeće:

| Mikroorganizam | Granične vrednosti (mg/L) | |
|--|---------------------------|-----------------------|
| | Osetljiv (S) | Rezistentan (R) |
| <i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2} | ≤ 8 mg/L | > 8 mg/L |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | Napomena ³ | Napomena ³ |
| <i>Streptococcus A,B,C,G</i> | Napomena ⁴ | Napomena ⁴ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,25 mg/L | > 0,5mg/L |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,125 mg/L | > 4 mg/L |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,125 mg/L | > 1 mg/L |
| Granične vrednosti koje se ne odnose na vrste ¹ | IE ⁵ | IE ⁵ |

¹ Granične vrednosti MIC za cefalosporine za *Enterobacteriaceae* će otkriti sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) i plazmidom posredovane AmpC). Neki sojevi koji proizvode beta-laktamaze su osetljivi ili umereno osetljivi na cefalosporine treće ili četvrte generacije sa ovim graničnim vrednostima i trebaju biti prijavljeni onako kao što su nadeni, tj. prisustvo ili odsustvo ESBL samo po sebi ne utiče na kategorizaciju osetljivosti. U mnogim oblastima, određivanje i karakterizacija ESBL-a se preporučuje ili je obavezna u svrhu kontrole infekcije.

² Samo nekomplikovane infekcije urinarnog trakta (cistitis) (videti odeljak 4.1).

³ Osetljivost stafilokoka na cefalosporine se može odrediti na osnovu osetljivosti na meticilin, osim za ceftazidim, cefiksim i ceftibuten, koji nemaju granične vrednosti i ne smeju se koristiti u lečenju infekcija izazvanih stafilokokama.

⁴ Beta-laktamska osetljivost beta-hemolitičkog streptokoka grupe A, B, C i G se može odrediti na osnovu osetljivosti na peniciline.

⁵ Nema dovoljno dokaza (engl. *insufficient evidence*, IE) da su ove vrste odgovarajuće za terapiju ovim lekom. Mogu biti prijavljene granične vrednosti MIC sa komentarom, ali bez prateće S ili R – kategorizacije.

S = osetljivo (engl. *susceptible*), R = rezistentno

Mikrobiološka osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije za određene vrste može varirati zavisno od geografskog položaja i tokom vremena, stoga je poželjno uzeti u obzir lokalne podatke o rezistenciji, naročito kod lečenja teških infekcija. Kada je lokalna prevalenca rezistentnih sojeva takva da je efikasnost leka kod pojedinih vrsta infekcija pod znakom pitanja, neophodno je potražiti stručni savet.

In vitro, cefuroksim obično ispoljava aktivnost na sledeće mikroorganizme:

| Vrste koje su obično osetljive |
|--|
| <u>Aerobne Gram-pozitivne bakterije:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osetljive na meticilin)* |

| |
|---|
| Koagulaza negativne stafilokoke (osetljive na meticilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <u>Aerobne Gram-negativne bakterije:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <u>Spirohete:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> |
| Vrste čija stečena rezistencija može biti problem |
| <u>Aerobne Gram-pozitivne bakterije:</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 spp. (osim P. vulgaris)</i> <i>Providencia spp.</i> |
| <u>Anaerobne Gram-pozitivne bakterije:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> |
| <u>Anaerobne Gram-negativne bakterije:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> |
| Inherentno rezistentni mikroorganizmi |
| <u>Aerobne Gram-pozitivne bakterije:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> |
| <u>Aerobne Gram- negativne bakterije:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> |
| <u>Anaerobne Gram- negativne bakterije:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <u>Ostale:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i> |

*svi sojevi *S.aureus* koji su rezistentni na meticilin-, rezistentni su i na cefuroksim.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne upotrebe, cefuroksimaksetil se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i brzo hidrolizuje u crevnoj mukozii i u krvi, i u obliku cefuroksima ulazi u cirkulaciju. Resorpcija je optimalna kada se cefuroksim aksetil uzme odmah nakon obroka.

Nakon upotrebe cefuroksim aksetila u obliku tableta, maksimalne koncentracije u serumu (2,1 mikrograma/mL za dozu od 125 mg, 4,1 mikrograma/mL za dozu od 250 mg, 7,0 mikrograma/mL za dozu od 500 mg i 13,6 mikrograma/mL za dozu od 1000 mg) postižu se približno za 2 do 3 sata nakon uzimanja leka uz obrok. Brzina i stepen resorpcije cefuroksima iz suspenzije je smanjena u poređenju sa tabletama, što

dovodi do kasnijih, manjih maksimalnih koncentracija u serumu i smanjenja sistemske bioraspodjelivosti (manja za 4% do 17%). Cefuroksimaksetil oralna suspenzija nije bioekvivalentna sa cefuroksimaksetil tabletama u ispitivanjima na zdravim odraslim osobama i zbog toga se ne može zameniti po principu „miligram za miligram“ (videti odeljak 4.2). Farmakokinetika cefuroksima je linearna kod oralne upotrebe i u rasponu doza od 125 mg do 1000 mg. Kod ponovljene oralne doze od 250 mg do 500 mg ne dolazi do akumulacije cefuroksima.

Distribucija

Ustanovljeno je da je vezivanje za proteine 33% do 55%, zavisno od primenjene metodologije. Nakon upotrebe pojedinačne doze od 500 mg cefuroksimaksetil tableta kod 12 zdravih dobrovoljaca, prividni volumen distribucije bio je 50 L (CV% = 28%). Koncentracije cefuroksima veće od minimalnih inhibitornih koncentracija za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, tkivu sinusa, bronhijalnoj mukozi, kostima, pleuralnoj tečnosti, zglobnoj tečnosti, sinovijalnoj tečnosti, intersticijalnoj tečnosti, žuči, sputumu i očnoj vodici. Cefuroksim prolazi kroz krvno-moždanu barijeru kod zapaljenja meningealnih ovojnica.

Metabolizam

Cefuroksim se ne metaboliše.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije je između 1 i 1,5 sata. Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Renalni klirens je u rasponu od 125 mL/min/1,73 m² do 148 mL/min/1,73 m².

Posebne populacije pacijenata

Pol

Nije uočena razlika u farmakokinetici cefuroksima između muškog i ženskog pola.

Stariji pacijenti

Nisu potrebne posebne mere opreza kod starijih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega pri uobičajenoj maksimalnoj dozi od 1 g dnevno. Kod starijih pacijenata veća je verovatnoća da je bubrežna funkcija oslabljena, zato kod starijih osoba dozu treba prilagoditi u skladu sa funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika cefuroksima kod starije odojčadi (starije od 3 meseca) i dece je slična farmakokinetici kod odraslih.

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o primeni cefuroksimaksetila kod dece mlađe od 3 meseca.

Oštećenje bubrega

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost cefuroksimaksetila kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Prema tome, kao i kod svih antibiotika ove vrste, kod pacijenata sa izrazito oslabljenom funkcijom bubrega (npr. C1cr < 30 mL/min) preporučljivo je smanjiti doziranje cefuroksima kako bi se kompenzovalo sporije izlučivanje (videti odeljak 4.2). Cefuroksim se efikasno uklanja iz cirkulacije dijalizom.

Oštećenje jetre

Nema dostupnih podataka o primeni cefuroksima kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, ne očekuje se da prisustvo poremećaja jetre utiče na farmakokinetiku cefuroksima.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Za cefalosporine, utvrđeno je da je najvažniji farmakokinetičko-farmakodinamički indeks koji korelira sa *in vivo* efikasnošću procenat doznog intervala (%T) u kojem koncentracija (slobodnog leka) ostaje iznad minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) cefuroksima za određene sojeve mikroorganizama (%T>MIK).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik od primene cefuroksima za ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbednosti, toksičnosti nakon primene ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu sprovedena ispitivanja kancerogenosti; međutim ne postoje dokazi koji ukazuju na kancerogeni potencijal.

Aktivnost gama-glutamil transpeptidaze u urinu pacova je inhibirana raznim cefalosporinima, međutim taj stepen inhibicije je manji kod cefuroksima. To može biti značajno zbog interferencija u kliničkim laboratorijskim testovima kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Skrob, preželatinizovan;

Krospovidon;

Kroskarmeloza-natrijum;

Natrijum-laurilsulfat;

Magnezijum-stearat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (Aerosil 200).

Film obloga tablete:

Sepifilm LP 770 white sastava:

Hipromeloza (E464);

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Stearinska kiselina (E570);

Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Primena cefuroksima može da uzrokuje lažno pozitivan *Coombs*-ov test što može interferirati sa izvođenjem unakrsnih analiza krvi.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/TE/PVDC-Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS, BEOGRAD (VRAČAR)

Brane Crnčevića 5, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole: 515-01-03552-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.11.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.09.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2020.