

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

CEFUROXIM MEDOCHEMIE, 750 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
CEFUROXIM MEDOCHEMIE, 1500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: cefuroksim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica CEFUROXIM MEDOCHEMIE, 750 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, sadrži 750 mg cefuroksima u obliku cefuroksim-natrijuma.

Jedna bočica CEFUROXIM MEDOCHEMIE, 1500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, sadrži 1500 mg cefuroksima u obliku cefuroksim-natrijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
ukupni sadržaj natrijuma po bočici:

CEFUROXIM MEDOCHEMIE jačina	Sadržaj natrijuma po bočici
750 mg	40,65 mg (1,77 mmol)
1500 mg	81,45 mg (3,54 mmol)

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.
Cefuroksim je beli ili skoro beli do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE je indikovano za lečenje sledećih infekcija, kod odraslih i dece, uključujući novorođenčad (videti odeljke 4.4 i 5.1).

- vanbolničke pneumonije;
- akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa;
- komplikovane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis;
- infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana;
- intraabdominalne infekcije (videti odeljak 4.4)
- profilaksa infekcija u gastrointestinalnoj (uključujući ezofagealnu), ortopedskoj, kardiovaskularnoj i ginekološkoj hirurgiji (uključujući i *sectio caesarea*)

U lečenju i prevenciji infekcija kod kojih je vrlo verovatno prisustvo anaerobnih mikroorganizama, cefuroksim je potrebno primenjivati u kombinaciji sa odgovarajućim antimikrobnim lekovima.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Tabela 1. Odrasli i deca telesne mase ≥ 40 kg

Indikacije	Doziranje
Vanbolnička pneumonija i akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa	750 mg svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Infekcije mekog tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana	
Intraabdominalne infekcije	
Komplikovane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis	1500 mg na svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Teške infekcije	750 mg svakih 6 sati (intravenski) 1500 mg svakih 8 sati (intravenski)
Profilaksa infekcije kod gastrointestinalnih, ginekoloških (uključujući carski rez (engl. <i>sectio caesarea</i>)) i ortopedskih hirurških zahvata	1500 mg pri uvođenju u anesteziju, dodatno mogu biti primenjene još dve doze od 750 mg (intramuskularno), jedna nakon 8 sati i druga nakon 16 sati.
Profilaksa infekcije u kardiovaskularnoj i ezofagealnoj hirurgiji	1500 mg pri uvođenju u anesteziju, u naredna 24 sata se na svakih 8 sati primenjuje doza od 750 mg.

Tabela 2. Deca < 40 kg

Indikacije	Odojčad starija od 3 nedelje i deca telesne mase < 40 kg	Novorođenčad (uzrasta od rođenja do 3 nedelje)
Vanbolnička pneumonija	30 mg/kg/dan do 100 mg/kg/dan podeljeno u 3 do 4 doze; doza od 60 mg/kg/dan je odgovarajuća za većinu infekcija	30 mg/kg/dan do 100 mg/kg/dan (intravenski) podeljeno u 2 ili 3 doze (videti odeljak 5.2)
Komplikovane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis		
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana		
Intraabdominalne infekcije		

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE se primarno izlučuje preko bubrega. Zbog toga, kao i sa ostalim antibioticima, kod svih pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom bubrega preporučuje se smanjivanje doze radi kompenzacije sporijeg izlučivanja.

Tabela 3. Preporučene doze cefuroksima kod oštećenja bubrežne funkcije

Klirens kreatinina	T _{1/2} (sati)	Doziranje (mg)
--------------------	-------------------------	----------------

> 20 mL/min/1,73 m ²	1,7-2,6	Nije neophodno smanjenje standardne doze (750 mg do 1500 mg tri puta dnevno).
10-20 mL/min/1,73 m ²	4,3-6,5	750 mg dva puta dnevno
< 10 mL/min/1,73 m ²	14,8-22,3	750 mg jednom dnevno
Pacijenti na hemodijalizi	3,75	Treba dati dodatnu dozu od 750 mg intravenski ili intramuskularno na kraju svake dijalize; pored parenteralne primene, cefuroksim-natrijum se može dodati u rastvor za peritonealnu dijalizu (obično 250 mg na svaka dva litra rastvora za peritonealnu dijalizu).
Pacijenti sa insuficijencijom bubrega na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi (engl. <i>continuous arteriovenous haemodialysis</i> - CAVH) ili visokoprotlačnoj <i>high-flux</i> hemofiltraciji (HF) u jedinicama intenzivne nege	7,9-12,6 (CAVH) 1.6 (HF)	750 mg dva puta dnevno; kod niskoprotlačne hemofiltracije treba slediti doziranje koje je preporučeno kod oštećene funkcije bubrega.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE se primarno eliminiše putem bubrega. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ne očekuje se uticaj na farmakokinetiku cefuroksima.

Način primene

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE se primenjuje kao intravenska injekcija u trajanju od 3 do 5 minuta direktno u venu, ili putem spore "kap po kap" infuzije, ili u vidu infuzije u trajanju od 30 do 60 minuta, ili kao intramuskularna injekcija duboko u mišić.

Intramuskularnu injekciju treba injektovati duboko u relativno veliki mišić, pri čemu, na jednom mestu, ne treba primeniti više od 750 mg. Kod primene doza većih od 1,5 g, lek treba primeniti intravenski.

Za uputstvo o načinu rekonstitucije leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Poznata preosetljivost na cefalosporinske antibiotike.

Kod pacijenata koji imaju u anamnezi podatak o teškoj reakciji preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) u anamnezi izazvana nekim od beta-laktamskih antibakterijskih lekova (penicilina, monobaktama i karbapenema).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, zabeležene su ozbiljne u nekim slučajevima životno ugrožavajuće reakcije preosetljivosti. U slučaju teških reakcija preosetljivosti, terapija cefuroksimom mora biti odmah prekinuta i treba preduzeti odgovarajuće hitne mere.

Pre početka lečenja, potrebno je utvrditi da li pacijent ima u istoriji bolesti teške reakcije preosetljivosti na

cefuroksim, kao i na druge cefalosporine ili na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik. Potreban je poseban oprez ukoliko se cefuroksim propisuje pacijentima sa manje teškim alergijskim reakcijama na druge beta-laktamske antibiotike u anamnezi.

Istovremena primena sa snažnim diureticima ili aminoglikozidima

Cefalosporinske antibiotike u velikim dozama treba oprezno primenjivati kod pacijenata kod kojih se istovremeno primenjuju lekovi koji snažno stimulišu diurezu kao što je furosemid ili aminoglikozidi. Zabeleženi su slučajevi oštećenja funkcije bubrega prilikom primene kombinacija ovih lekova. Funkciju bubrega treba pratiti kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Prekomeran rast mikroorganizama neosetljivih na cefuroksim

Upotreba cefuroksima može dovesti do prekomernog rasta soja *Candida*. Dugotrajna upotreba takode može dovesti do prekomernog rasta i drugih neosetljivih mikroorganizama (npr. *Enterococci* i *Clostridium difficile*), što može zahtevati privremeni prekid terapije (videti odeljak 4.8).

Prilikom upotrebe cefuroksima zabeležena je pojava pseudomembranoznog kolitisa koji je u vezi sa primenom antibiotika, a koji može varirati od blagog do po život ugrožavajućeg. Ovu dijagnozu treba razmotriti kod pacijenata sa dijarejom tokom ili nakon terapije cefuroksimom (videti odeljak 4.8). U tom slučaju, potrebno je razmotriti prekid primene cefuroksima i uvođenje odgovarajuće terapije za *Clostridium difficile*. Ne smeju se primenjivati lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Intrakameralna primena i poremećaji oka

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE nije formulisan za intrakameralnu upotrebu. Pojedinačni slučajevi i klasteri ozbiljnih očnih neželjenih reakcija su prijavljeni nakon neodobrene intrakameralne upotrebe cefuroksim-natrijuma iz bočica koje su odobrene za intravensku/intramuskularnu primenu. Ove reakcije su uključivale makularni edem, edem retine, ablaciju retine, retinalnu toksičnost, oštećenje vida, smanjenje oštine vida, zamućenje vida, neprozirnost rožnjače i edem rožnjače.

Intraabdominalne infekcije

Zbog spektra delovanja, cefuroksim nije pogodan za lečenje infekcija izazvanih Gram-negativnim nefermentativnim bakterijama (videti odeljak 5.1).

Uticao na dijagnostičke testove

Pojava pozitivnog *Coombs*-ovog testa kod pacijenata koji su lečeni cefuroksimom može ometati *crossmatch* test (ispitivanje izvođenjem unakrsnih analiza krvi) (videti odeljak 4.8).

Može doći do blage interferencije kod metoda koje se zasnivaju na redukciji bakra (*Benedict*-ova, *Fehling*-ova, *Clinitest*). Međutim, ovo ne bi trebalo da dovede do pojave lažno pozitivnih rezultata, što se može desiti sa nekim drugim cefalosporinima.

Do lažno negativnog rezultata može doći u fericijanid testu, pa se zbog toga preporučuje da se za određivanje koncentracije glukoze u krvi/plazmi kod pacijenata koji primaju cefuroksim koriste ili metode zasnovane na korišćenju glukoza - oksidaze ili heksokinaze.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE, prašak za rastvor za injekciju i infuziju, sadrži natrijum. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji sun a dijete u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Cefuroksim može uticati na crevnu floru, što može dovesti do smanjene reapsorpcije estrogena i smanjene efikasnosti kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Istovremena primena probenicida se ne preporučuje, jer produžava izlučivanje antibiotika i dovodi do povećanja maksimalne koncentracije u serumu.

Potencijalno nefrotoksični lekovi i diuretici Henleove petlje

Velike doze cefalosporina treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata kod kojih se istovremeno primenjuju lekovi koji snažno stimulišu diurezu (kao što je furosemid) ili potencijalno nefrotoksičnim lekovima (kao što su aminoglikozidni antibiotici), jer u tom slučaju može doći do oštećenja bubrežne funkcije.

Ostale interakcije

Određivanje koncentracije glukoze u krvi/plazmi: videti odeljak 4.4.

Istovremena primena sa oralnim antikoagulansima može dovesti do povećanja INR (engl. *International Normalised Ratio*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničen broj podataka o upotrebi cefuroksima kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE se može propisati trudnicama samo u slučaju da potencijalna korist premašuje rizik od primene ovog leka.

Utvrđeno je da cefuroksim, nakon intramuskularne/intravenske primene kod majke, prolazi kroz placentu i postiže terapijske koncentracije u amnionskoj tečnosti i krvi iz pupčanika.

Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Ne očekuje se pojava neželjenih reakcija prilikom primene terapijskih doza, ali nije moguće isključiti rizik od pojave dijareje i gljivičnih infekcija mukoznih membrana. U tom slučaju mora se doneti odluka da li da se prekine sa dojenjem ili da se obustavi primena cefuroksima uzimajući u obzir korist dojenja za dete i koristi terapije za majku.

Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju cefuroksima na plodnost kod ljudi. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazala nikakav uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o efektima cefuroksima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, na osnovu poznatih neželjenih reakcija, cefuroksim verovatno neće imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjene reakcije su neutropenija, eozinofilija, prolazno povećanje vrednosti enzima jetre ili bilirubina, pogotovu kod pacijenata sa već postojećim oboljenjem jetre, ali nema zabeleženih podataka o oštećenju jetre i reakcijama na mestu primene.

Kategorije učestalosti neželjenih reakcija koje su navedene u tekstu ispod, su zasnovane na proceni, pošto za većinu neželjenih reakcija nisu dostupni odgovarajući podaci za izračunavanje učestalosti. Pored toga učestalost neželjenih reakcija povezanih sa primenom cefuroksima može varirati u zavisnosti od indikacije. Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja neželjene reakcije su razvrstane prema učestalosti od veoma čestih do retkih neželjenih reakcija. Učestalosti ostalih neželjenih reakcija (tj. onih koje se pojavljuju na < 1/10 000) su uglavnom određene korišćenjem postmarketinških podataka, a odnose se pre svega na stopu prijavljivanja neželjenih reakcija, a ne na pravu učestalost.

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti i stepena ozbiljnosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji:

Veoma često $\geq 1/10$

Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Retko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Veoma retko $< 1/10\ 000$

Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Česta	Povremena	Nepoznata
Infekcije i infestacije			prekomeran rast <i>Candida</i> i <i>Clostridium difficile</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	eozinofilija , neutropenija, smanjena koncentracija hemoglobina	leukopenija, pozitivan <i>Coombs</i> -ov test	trombocitopenija hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			povišena telesna temperature izazvana lekom, intersticijalni nefritis, anafilaksa, kožni vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji		gastrointestinalne smetnje	pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	prolazno povećanje vrednosti enzima jetre	prolazno povećanje nivoa bilirubina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kožni osip, urtikarija i pruritis	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza „ <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, angioneurotski edem

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			povećane vrednosti kreatinina u serumu, povećane vrednosti uree u krvi i smanjen klirens kreatinina (videti odeljak 4.4)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	reakcije na mestu primene, koje mogu da uključuju bol i tromboflebitis		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Cefalosporini su lekovi koji imaju tendenciju da se apsorbuju na površini ćelijske membrane crvenih krvnih zrnaca i reaguju sa antitelima usmerenim protiv leka, što dovodi do pozitivnog Coombs-ovog testa (što može interferirati sa izvođenjem unakrsnih analiza krvi), a veoma retko i do hemolitičke anemije.

Uočeno je prolazno povećanje vrednosti enzima jetre ili bilirubina u serumu, ali je ovo povećanje obično reverzibilno.

Bol na mestu primene intramuskularne injekcije je češći kod primene većih doza. Međutim, ovo najčešće nije razlog za prekid primene ovog leka.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil primene cefuroksim-natrijuma kod dece odgovara bezbednosnim informacijama koje su opisane kod odraslih pacijenata.

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 neurološke poremećaje uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja mogu se pojaviti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega kod kojih doza nije adekvatno prilagođena (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Serumske koncentracije cefuroksima mogu biti smanjene hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemska primenu; cefalosporini druge generacije.

ATC šifra: J01DC02

Mehanizam dejstva

Cefuroksim inhibira sintezu ćelijskog zida bakterija vezivanjem za penicilin vezujuće proteine (engl. *penicillin binding protein*, PBPs). Kao rezultat nastaje prekid biosinteze peptidoglikana ćelijskog zida, što dovodi do lize i smrti bakterijske ćelije.

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na cefuroksim može biti posledica jednog ili više sledećih mehanizama:

-hidroliza pod dejstvom beta-laktamaza uključujući (ali ne i ograničavajući se na) beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) i hromozomski-kodirane Amp-C enzime, čija se indukcija ili stabilna aktivacija može pojaviti u nekim vrstama aerobnih Gram-negativnih bakterijskih sojeva;

-smanjenje afiniteta penicilin-vezujućeg proteina za cefuroksim;

-nepermeabilnost spoljašnje membrane, koja ograničava pristup cefuroksima penicilin-vezujućim proteinima Gram-negativnih bakterija;

-aktivnost efluks pumpi u bakterijama.

Očekuje se da mikroorganizmi koji su stekli rezistenciju na druge parenteralne oblike cefalosporina, budu rezistentni na cefuroksim. Zavisno od mehanizma rezistencije, mikroorganizmi sa stečenom rezistencijom na peniciline mogu pokazivati smanjenu osetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

Granične vrednosti MIC

Granične vrednosti MIC (minimalne inhibitorne koncentracije) utvrđene od strane Evropskog komiteta za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST*) su sledeće:

Mikroorganizam	Granične vrednosti (mg/L)	
	Osetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena ³	Napomena ³
<i>Streptococcus</i> A,B,C, i G	Napomena ⁴	Napomena ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5	> 1
<i>Streptococcus</i> (ostale vrste)	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Granične vrednosti cefalosporina za *Enterobacteriaceae* će detektovati sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i plazmidima posredovane AmpC). Neki sojevi koji proizvode beta-laktamaze su osetljivi ili intermedijarno osetljivi na treću ili četvrtu generaciju cefalosporina u tim graničnim vrednostima. Takve slučajeve treba prijaviti kada se otkriju, jer prisustvo ili odsustvo ESBL kao takva ne utiče na kategorizaciju osetljivosti. Detekcija i karakterizacija ESBL-a je poželjna ili obavezna u mnogim područjima u svrhu kontrole infekcija.

² Kod cefuroksima, granične vrednosti se odnose na dozu od 1500 mg tri puta dnevno, samo za vrste *E. coli*, *P. Mirabilis*, i *Klebsiella spp.*.

³ Osetljivost stafilokoka na cefalosporine definisana je prema podacima o osetljivosti na meticilin, osim za ceftazidim, cefiksim i ceftibuten za koje ne postoje granične vrednosti I ne treba ih koristiti za lečenje stafilokoknih infekcija.

⁴ Osetljivost streptokoknih grupa A, B, C i G na cefalosporine se određuje prema osetljivosti na benzilpenicilin.

⁵ Granične vrednosti se primenjuju na dnevno doziranje intravenske doze od 750 mg tri puta dnevno i velike doze od najmanje 1500 mg tri puta dnevno, primenjene intravenskim putem.

R=rezistentan S=osetljiv

Mikrobiološka osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije pojedinih vrsta bakterija može da varira geografski i tokom vremena, pa su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno prilikom lečenja teških infekcija. Po potrebi, treba tražiti stručni savet kada je lokalna prevalenca rezistencije poznata i kada je korist leka kod bar nekih vrsta infekcija pod znakom pitanja.

In vitro, cefuroksim obično deluje na sledeće mikroorganizme .

Uobičajeno osetljive vrste
<u>Gram-pozitivne aerobne bakterije:</u> <i>Staphylococcus aureus (methicillin-osetljiv)*</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativne aerobne bakterije:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<u>Gram-pozitivne aerobne bakterije:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis (viridans group)</i>
<u>Gram-negativne aerobne bakterije:</u> <i>Citrobacter spp.</i> ne uključujući <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> ne uključujući <i>E. aerogenes</i> i <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (ne uključujući <i>P. penneri</i> i <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>

<u>Gram-pozitivne anaerobne bakterije:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negativne anaerobne bakterije:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivne aerobne bakterije:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negativne aerobne bakterije:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <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>Gram-pozitivne anaerobne bakterije:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativne anaerobne bakterije:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Ostali:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

*Svi meticilin-rezistentni *S.aureus* su rezistentni na cefuroksim.

Cefuroksim-natrijum u kombinaciji sa aminoglikozidnim antibioticima u *in vitro* uslovima pokazuje aditivno dejstvo, uz povremeno ispoljavanje sinergističkih efekata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intramuskularne primene (i.m.) injekcije cefuroksima kod zdravih ispitanika, srednje vrednosti maksimalnih koncentracija u serumu bile su u rasponu od 27 mikrograma/mL do 35 mikrograma/mL, za dozu od 750 mg i od 33 mikrograma/mL do 40 mikrograma/mL za dozu od 1000 mg. Ove koncentracije su postignute unutar 30 do 60 minuta nakon primene leka. Nakon intravenske primene cefuroksima u dozi 750 i 1500 mg, koncentracije u serumu su bile približno 50 mikrograma/mL, odnosno 100 mikrograma/mL, a postignute su 15 minuta nakon primene.

Vrednosti PIK i C_{max} rastu linearno sa povećanjem doze u rasponu pojedinačnih doza od 250 do 1000 mg nakon

intramuskularne i intravenske primene. Nema dokaza o nakupljanju cefuroksima u serumu kod zdravih ispitanika nakon primene ponovljenih intravenskih doza od 1500 mg na svakih 8 sati.

Distribucija

U zavisnosti od korišćene metodologije, utvrđeno je da je vezivanje za proteine plazme od 33% do 50%. Prosečan volumen distribucije, nakon intramuskularne ili intravenske primene doza u rasponu od 250 mg do 1000 mg, kreće se u rasponu od 9,3 L/1,73 m² do 15,8 L/1,73 m². Koncentracije cefuroksima veće od minimalnih inhibitornih koncentracija za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, tkivu sinusa, sluzokoži bronhija, kostima, pleuralnoj tečnosti, zglobnoj tečnosti, sinovijalnoj tečnosti, intersticijalnoj tečnosti, žuči, sputumu i očnoj vodici. Cefuroksim prolazi kroz hemato-encefalnu barijeru u slučaju zapaljenja meningealnih ovojnica.

Biotransformacija

Cefuroksim se ne metaboliše.

Eliminacija

Cefuroksim se izlučuje putem glomerularne filtracije i renalne tubularne sekrecije. Poluvreme eliminacije u serumu nakon intramuskularne ili intravenske primene je oko 70 minuta. Nakon 24 sata od primene 85 do 90 % primenjenog cefuroksima se izluči urinom u nepromenjenom obliku pri čemu se najveći deo izluči u prvih 6 sati. Prosečan renalni klirens kreće se u rasponu od 114 – 170 mL/min/1,73 m² nakon intramuskularne ili intravenske primene doza u rasponu doza od 250 do 1000 mg.

Posebne grupe pacijenata

Pol

Nisu primećene razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena nakon primene pojedinačne intravenske bolus injekcije od 1000 mg cefuroksima (u obliku natrijumove soli).

Starije osobe

Nakon intramuskularne ili intravenske primene cefuroksima resorpcija, distribucija i eliminacija cefuroksima kod starijih pacijenata je slična onoj kod mlađih pacijenata sa istom funkcijom bubrega. Budući da je kod starijih pacijenata velika verovatnoća da je bubrežna funkcija oslabljena, potreban je oprez prilikom doziranja cefuroksima, a poželjno je i praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Poluvreme eliminacije cefuroksima u serumu je značajno produženo kod novorođenčadi u zavisnosti od gestacione starosti. Međutim, kod starije novorođenčadi (starosti > 3 nedelje) i dece, poluvreme eliminacije iz seruma je od 60 do 90 minuta, što je slično vrednostima kod odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Kao što je slučaj sa primenom svih sličnih antibiotika, kod pacijenata sa značajno narušenom funkcijom bubrega (tj. $Cl_{cr} < 20$ mL/minutu) preporučuje se smanjenje doze cefuroksima kako bi se kompenzovalo njegovo sporije izlučivanje (videti odeljak 4.2). Cefuroksim se efikasno uklanja hemodijalizom i peritonealnom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se cefuroksim primarno eliminiše putem bubrega, ne očekuje se da oštećenje funkcije jetre može uticati na farmakokinetiku cefuroksima.

PK/PD odnos

Za cefalosporine je pokazano da je najvažniji farmakokinetički-farmakodinamički indeks, koji je u vezi sa *in vivo* efikasnošću jeste procenat doznog intervala (% T) koji omogućava da koncentracija slobodnog

cefuroksima bude iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) cefuroksima za određene sojeve mikroorganizama (tj. % T > MIK).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik od primene cefuroksima kod ljudi na temelju standardnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti primene leka, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu sprovedena ispitivanja kancerogenosti, međutim ne postoje dokazi koji bi ukazivali na kancerogeni potencijal.

Aktivnost - gama glutamil transpeptidaze u urinu pacova jeste inhibirana različitim cefalosporinima. Ipak, nivo inhibicije je manji kod primene cefuroksima. Ovo može biti od značaja kod interferencije cefuroksima sa rezultatima laboratorijskih ispitivanja kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

CEFUROXIM MEDOCHEMIE ne treba mešati u špricu sa aminoglikozidnim antibioticima.

Vrednost pH injekcije natrijum-bikarbonata od 2,74 % znatno utiče na boju rastvora i zato ovaj rastvor nije preporučljiv za rastvaranje leka CEFUROXIM MEDOCHEMIE. Međutim, ukoliko je potrebno, pacijentima koji primaju natrijum-bikarbonat injekciju u vidu infuzije, lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE se može ubrizgati u cev infuzionog seta.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: iskoristiti odmah.

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora su pokazane u sledećim uslovima:

5 sati na 25 °C i 48 sati na 2-8 °C (u frižideru) za rekonstituisane rastvore za intravensku injekciju;

6 sati na 25 °C i 24 sata na 2-8 °C (u frižideru) za rekonstituisane rastvore za intravensku infuziju (za podatke o kompatibilnosti sa infuzionim rastvorima, pogledati odeljak 6.6)

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na 2-8 °C, osim ako se rastvaranje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati bočice u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE, 750 mg, prašak za rastvor za injekciju/ infuziju:

Unutrašnje pakovanje su bočice od bezbojnog stakla tipa I, nominalnog kapaciteta 15 mL, zatvorene zatvaračem od brombutil gume (20 mm) sa aluminijumskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica sa praškom za rastvor za

injekciju/infuziju i Uputstvo za lek.

Lek CEFUROXIM MEDOCHEMIE, 1500 mg, prašak za rastvor za injekciju/ infuziju:

Unutrašnje pakovanje su bočice od bezbojnog stakla tipa I, nominalnog kapaciteta 15 mL, zatvorene zatvaračem od brombutil gume (20 mm) sa aluminijumskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica sa praškom za rastvor za injekciju/infuziju i Uputstvo za lek.

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

Uputstvo za rekonstituciju

Dodate količine vode i koncentracije rastvora, koji mogu biti od koristi kada su neophodne podeljene doze.

Dodate količine vode i koncentracije rastvora, koji mogu biti od koristi kada su neophodne podeljene doze				
<u>Veličina bočice</u>		<u>Količina vode za injekciju koju je potrebno dodati (mL)</u>	Približna koncentracija cefuroksima (mg/mL)**	Dobijeni proizvod
750 mg	-intramuskularno	3 mL	216	Suspencija
	intravenska bolus injekcija	najmanje 6 mL	116	Rastvor
	- intravenska infuzija	najmanje 6 mL*	116	Rastvor
1500 mg	intramuskularno	6 mL	216	Suspencija
	- intravenska bolus injekcija	najmanje 15 mL	94	Rastvor
	- intravenska infuzija	15 mL*	94	Rastvor

*Rekonstituisani rastvor treba dodati u 50 mL kompatibilnog infuzionog rastvora (informacije o kompatibilnosti navedene su ispod)

** Dobijeni volumen rastvora cefuroksima je uvećan zbog doprinosa zapremine praška zapremini rastvarača pa se dobijaju navedene koncentracije u mg/mL.

Kompatibilnost

Cefuroksim-natrijum je kompatibilan sa sledećim infuzionim rastvorima. Potvrđena je fizičko-hemijska stabilnost tokom 6 sati na temperaturi od 25 °C i 24 sata na temperaturi od 2 °C-8 °C (u frižideru) u:

- 0,18 % rastvoru natrijum-hlorida sa 4 % rastvorom injekcije dekstroze
- 5 % rastvoru dekstroze i 0,9 % rastvoru injekcije natrijum-hlorida
- 5 % rastvoru dekstroze i 0,45 % rastvoru injekcije natrijum-hlorida
- 5 % rastvoru dekstroze i 0,225 % rastvoru injekcije natrijum-hlorida
- M/6 rastvoru injekcije natrijum-laktata
- rastvoru kalijum-hlorida (10 i 40 mEqL) u 0,9 % rastvoru injekcije natrijum-hlorida
- 5% ili 10% rastvoru dekstroze (glukoze)

- 0,9% rastvoru natrijum-hlorida
- Ringerovom rastvoru
- rastvoru Ringer laktata

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

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD,
Mirijeovski bulevar 3, Beograd

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

Broj prve dozvole:

CEFUROXIM MEDOCHEMIE, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 750 mg: 515-01-5830-09-001
CEFUROXIM MEDOCHEMIE, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1500 mg: 133/2011/12

Broj poslednje obnove dozvole:

CEFUROXIM MEDOCHEMIE, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 750 mg: 515-01-00354-21-002
CEFUROXIM MEDOCHEMIE, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1500 mg: 515-01-00353-21-002

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

Datum prve dozvole:

CEFUROXIM MEDOCHEMIE, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 750 mg: 15.04.2011.
CEFUROXIM MEDOCHEMIE, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1500 mg: 05.01.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

07.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.