

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cefuroksim, 750, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Cefuroksim, 1500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: cefuroksim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefuroksim 750 mg:

1 bočica praška za rastvor za injekciju/infuziju sadrži:
cefuroksima 750 mg (u obliku cefuroksim-natrijuma)

Cefuroksim 1500 mg:

1 bočica praška za rastvor za injekciju/infuziju sadrži:
cefuroksima 1500 mg (u obliku cefuroksim-natrijuma)

Cefuroksim jačina	Sadržaj natrijuma po bočici
750 mg	40,65 mg (1,77 mmol)
1500 mg	81,30 mg (3,53 mmol)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/ infuziju.

Cefuroksim 750 mg: Prašak za rastvor za injekciju/ infuziju je bele boje.

Cefuroksim 1500 mg: Prašak za rastvor za injekciju/ infuziju je bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cefuroksim je indikovano za lečenje dole navedenih infekcija kod odraslih i dece, uključujući novorođenčad (videti odeljke 4.4 i 5.1).

- Vanbolnička pneumonija
- Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis
- Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rane
- Intraabdominalne infekcije (videti odeljak 4.4)
- Profilaksa infekcija kod gastrointestinalnih (uključujući ezofagealne), ortopedskih, kardiovaskularnih i ginekoloških operacija (uključujući carski rez)
- Lečenje i prevencija infekcija kod kojih je verovatno da su uključeni anaerobni mikroorganizmi, cefuroksim treba primenjivati u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima.

Za odgovarajuću primenu antibakterijskih lekova treba razmotriti zvanične smernice.

4.2. Doziranje i način primene

Tabela 1. Odrasli i deca \geq 40 kg

Indikacije	Doziranje
Vanbolička pneumonija i akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa	750 mg svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rane	
Intraabdominalne infekcije	
Komplikovane urinarne infekcije, uključujući pijelonefritis	1,5 g svakih 8 sati (intravenski)
Teške infekcije	750 mg svakih 6 sati (intravenski) 1,5 g svakih 8 sati (intravenski)
Profilaksa infekcija kod gastrointestinalnih, ginekoloških (uključujući carski rez) i ortopedskih operacija	1,5 g sa indukcijom anestezije. To može biti zamenjeno sa dve doze od 750 mg (intramuskularno) nakon 8 sati i 16 sati
Profilaksa infekcije kod kardiovaskularnih i ezofagealnih operacija	1,5 g sa indukcijom anestezije praćeno sa 750 mg (intramuskularno) svakih 8 sati u naredna 24 sata

Tabela 2. Deca < 40 kg

	Odojčad i mala deca > 3 nedelje i deca < 40 kg	Odojčad (od rođenja do 3 nedelje)
Vanbolička pneumonija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) kao 3 ili 4 podeljene doze; doza od 60 mg/kg/dan je odgovarajuća za većinu infekcija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) kao 2 ili 3 podeljene doze (videti odeljak 5.2)
Komplikovane urinarne infekcije, uključujući pijelonefritis		
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rane		
Intraabdominalne infekcije		

Oštećenje bubrežne funkcije

Cefuroksim se prvenstveno izlučuje putem bubrega. Zato, kao i sa drugim antibioticima, kod pacijenata sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom preporučuje se smanjenje doze leka da bi se kompenzovalo njegovo sporije izlučivanje.

Tabela 3. Preporučene doze za cefuroksim kod oštećenja bubrežne funkcije

Klirens kreatinina	T _{1/2} (sati)	Doza (mg)
> 20 mL/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Nije neophodno smanjiti standardnu dozu (750 mg do 1,5 g 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	Dozu od 750 mg treba dati intravenski ili intramuskularno na kraju svake dijalize; u dodatku parenteralnoj primeni, cefuroksim natrijum može biti inkorporiran u peritonealnoj dijaliznoj tečnosti (obično 250 mg za svaka 2 litra dializne tečnosti).
Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi (CAVH) ili hemofiltraciji (HF) sa visokim fluksom u jedinici intenzivne nege	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dva puta dnevno; za HF sa niskim fluksom, praćeno sa preporučenom dozom kod oštećenja bubrežne funkcije

Oštećenje funkcije jetre

Cefuroksim se prvenstveno izlučuje putem bubrega. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre se ne očekuje da utiče na farmakokinetiku cefuroksima.

Način primene

Cefuroksim treba primeniti u vidu intravenske injekcije u trajanju od 3 do 5 minuta direktno u venu ili kao kap po kap, ili u vidu infuzije od 30 do 60 minuta, ili dubokom intramuskularnom injekcijom.

Intramuskularnu injekciju treba dobro ubrizgati u masu relativno velikog mišića i ne više od 750 mg na jednom mestu. Doze veće od 1,5 g trebalo bi davati intravenski.

Instrukcije za pripremu leka pre primene navedene su u tački 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na cefuroksim
- Preosetljivost na cefalosporinske antibiotike
- Istorija teške preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji tip beta-laktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Kao i sa svim beta-laktamskim antibioticima prijavljene su teške reakcije preosetljivosti koje mogu dovesti i do smrti pacijenta. U slučaju teških reakcija preosetljivosti, lečenje cefuroksimom treba odmah prekinuti i započeti sa odgovarajućim hitnim merama.

Pre početka lečenja, trebalo bi ustanoviti da li pacijent u istoriji bolesti ima teške reakcije preosetljivosti na cefuroksim, druge cefalosporine ili bilo koji drugi tip beta-laktamskih antibiotika. Neophodan je oprez ako se cefuroksim daje pacijentima koji u istoriji bolesti imaju preosetljivost (koja nije teška) na druge beta-laktamske antibiotike.

Istovremena primena sa snažnim diureticima ili aminoglikozidima

Visoke doze cefalosporinskih antibiotika trebalo bi da se daju uz oprez pacijentima koji primaju istovremeno snažne diuretike kao što je furosemid ili aminoglikozide. Prijavljeni su slučajevi oštećenja bubrega kada su se primenjivane ove kombinacije lekova. Treba kontrolisati bubrežnu funkciju kod starijih osoba, kao i kod onih sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 4.2).

Prekomeran rast neosetljivih mikroorganizama

Primena cefuroksima može rezultirati prekomernim rastom *Candida*. Produžena primena može takođe rezultirati prekomernim rastom drugih neosetljivih mikroorganizama (npr. *Enterococci* i *Clostridium difficile*), koja može zahtevati prekid lečenja (videti odeljak 4.8).

Pseudomembranozni kolitis koji se javlja pri upotrebi antibiotika je prijavljen kod upotrebe cefuroksima i rangiran je po težini od blagih do po život ugrožavajućih.

Ovu dijagnozu bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa dijarejom za vreme ili posle primene cefuroksima (videti odeljak 4.8.). Trebalo bi razmotriti prekid terapije cefuroksimom i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku ne bi trebalo da se daju.

Intraabdominalne infekcije

Na osnovu spektra dejstva, cefuroksim nije odgovarajući za lečenje infekcija izazvanih gram-negativnim nefermentirajućim bakterijama (videti odeljak 5.1).

Interferencija sa dijagnostičkim testovima

Pojava pozitivnog *Coombs*-ovog testa je udruženo sa primenom cefuroksima što može da interferira sa ispitivanjem unakrsnih reakcija krvi (videti odeljak 4.8).

Cefuroksim može blago interferirati sa redukcionim metodama za utvrđivanje glikozurije na bazi bakra (*Benedict*-ova, *Fehling*-ova, *Clinitest*). Ipak, ovo ne dovodi do lažno-pozitivnih rezultata kao kod drugih cefalosporina.

Lažno negativan rezultat se može javiti kod fericijanid testa, preporučuje se da se kod pacijenata koji primaju cefuroksim, za određivanje nivoa glukoze u krvi/plazmi koriste metode na bazi glukoza-oksidge ili heksokinaze.

Važne informacije o supstancama leka

Cefuroksim prašak za rastvor za injekciju/infuziju sadrži natrijum. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Cefuroksim može uticati na crevnu floru, dovodeći do smanjene resorpcije estrogena i smanjenje efikasnosti kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom i tubularnom sekrecijom.

Ne preporučuje se istovremena primena probenecida zato što produžava izlučivanje antibiotika i dovodi do povećanja maksimalne koncentracije u serumu.

Potencijalni nefrotoksični lekovi i diuretici Henleove petlje

Lečenje visokim dozama cefalosporina trebalo bi sprovesti uz oprez kod pacijenata koji uzimaju snažne diuretike (kao što je furosemid) ili potencijalno nefrotoksične lekove (kao što su aminoglikozidni antibiotici), pošto se oštećenje bubrežne funkcije kod takve kombinacije ne može isključiti.

Druge interakcije

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

Istovremena primena sa oralnim antikoagulansima može dovesti do porasta INR (*international normalised ratio*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi cefuroksima kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Cefuroksim treba propisati trudnicama samo ukoliko korist prevazilazi rizik.

Pokazano je da cefuroksim prolazi placentu i postiže terapijske koncentracije u amnionskoj tečnosti i pupčanoj krvi nakon intramuskularne ili intravenske doze za majku.

Dojenje

Cefuroksim se izlučuje putem mleka u malim količinama. Neželjene reakcije pri terapijskim dozama se ne očekuju, mada se rizik od dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrana ne može isključiti. Mora biti doneta odluka da li nastaviti sa dojenjem ili prekinuti/apstinirati od terapije cefuroksimom s obzirom na korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Fertilitet

Ne postoje studije o dejstvu cefuroksim natrijuma na fertilitet kod ljudi. Reproduktivne studije na životinjama nisu pokazale dejstvo na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema studija o dejstvima cefuroksima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, zasnovano na poznatim neželjenim reakcijama, malo je verovatno da cefuroksim utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjene reakcije su neutropenija, eozinofilija, prolazno povećanje enzima jetre ili biliburina, posebno kod pacijenata sa već postojećim oboljenjem jetre, ali ne postoji dokaz o štetnom dejstvu na jetru i reakcije na mestu injekcije. Procenjena je frekvencija kategorija dodeljena neželjenim reakcijama, dole navedenim. Za većinu reakcija nisu dostupni podaci za izračunavanje učestalosti. Pored toga, incidenca neželjenih reakcija u vezi sa cefuroksim natrijumom može varirati saglasno sa indikacijom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja su korišćeni za određivanje učestalosti od veoma čestih do retkih neželjenih reakcija. Procena učestalosti svih drugih neželjenih reakcija (tj. onih koji se pojavljuju na $<1/10000$) je uglavnom određivana korišćenjem postmarketinških podataka, i odnose se na stopu izveštavanja a ne na pravu učestalost.

Neželjene reakcije su klasifikovane prema MedDRA bazi podataka klasa sistema organa. Učestalost neželjenih dejstava je navedena na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), veoma retko ($<1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Sistem klase organa	Često	Povremeno	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije			prekomeeran rast <i>Candida</i> , prekomeeran rast <i>Clostridium difficile</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija, eozinofilija, smanjen hemoglobin	leukopenija, pozitivan <i>Coombs</i> -ov test	trombocitopenija, hemolitička anemija

Poremećaji imunskog sistema			groznica na lek, intersticijalni nefritis, anafilaksa, kožni vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji		gastrointestinalne smetnje	pseudomembranozni colitis (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	prolazni porast enzima jetre	prolazni porast bilirubina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kožni osip, urtikarija i pruritus	<i>erythema multiforme</i> , toksična epidermalna nekroliza i <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, angioneurotski edem
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			porast kreatinina u serumu, porast BUN i smanjenje klirensa kreatinina (videti odeljak 4.4)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	reakcije na mestu primene injekcije koje mogu uključivati bol i tromboflebitis		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Cefalosporini, kao klasa, imaju tendenciju apsorpcije na površinu membrana crvenih krvnih zrnaca gde mogu da reaguju sa antitelima protiv datog leka dovodeći do pozitivnog *Coombs*-ovog testa (što može da interferira sa ispitivanjem unakrsnih reakcija krvi pre transfuzije) i vrlo retko do hemolitičke anemije.

Prolazni porasti enzima jetre u serumu ili bilirubina koji su primećeni su obično reverzibilni.

Pojava bola na mestu intramuskularne injekcije je verovatnija sa višim dozama. Međutim, malo je verovatno da je to razlog za prekid terapije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil cefuroksim natrijuma kod dece je konzistentan sa profilom 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

Predožiranje može dovesti do neuroloških sekvela uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predožiranja se mogu javiti ako doza nije adekvatno smanjena kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Koncentracije cefuroksima u serumu mogu biti smanjene hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, cefalosporini II generacije

ATC šifra: J01DC02

Mehanizam dejstva

Cefuroksim inhibira sintezu bakterijskog ćelijskog zida nakon vezivanja za penicilin vezujuće proteine. Ovo rezultira prekidom biosinteze ćelijskog zida (peptidoglikan), koja vodi lizi bakterijske ćelije i njenoj smrti.

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na cefuroksim može nastati delovanjem jednog ili više sledećih mehanizama:

- Hidroliza pomoću beta-laktamaze, uključujući beta-laktamaze širokog spektra (*extended-spectrum beta-lactamases*-ESBLs) i Amp-C enzime koji mogu biti indukovani ili aktivirani u nekim gram-negativnim aerobnim bakterijama;
- smanjenje afiniteta penicilin vezujućih proteina za cefuroksim;
- nepropustljivost spoljašnje membrane, što ograničava pristup cefuroksima penicilin vezujućim proteinima u gram-negativnim bakterijama;
- bakterijska efluks pumpa.

Mikroorganizmi koji imaju stečenu rezistenciju na druge injekcione oblike cefalosporina su obično rezistentni na cefuroksim.

Zavisno od mehanizma rezistencije, mikroorganizmi sa stečenom rezistencijom na peniciline mogu pokazivati smanjenu osetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

Granične vrednosti cefuroksim natrijuma

Granične vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) ustanovljene od strane Evropskog komiteta za antimikrobne testove osetljivosti su sledeće:

Microorganizmi	Granične vrednosti (mg/L)	
	Osetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena ³	Napomena ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C and G	Napomena ⁴	Napomena ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (ostale)	≤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 se detektovati u svim klinički značajnim mehanizmima rezistencije (uključujući ESBL i plazmid posredovan AmpC). Neki sojevi koji proizvode beta-laktamazu su osetljivi ili umereno osetljivi na treću ili četvrtu generaciju cefalosporina sa ovim graničnim vrednostima, i treba prijaviti ako se nađu, tj. prisustvo ili odsustvo ESBL samo po sebi ne utiče na kategorizaciju osetljivosti. U mnogim oblastima ESBL detekcija i karakterizacija se preporučuju ili su obavezni u svrhu kontrole infekcije.

² Granične vrednosti za dozu od 1,5 g × 3 i za *E. coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella* spp. samo

³ Osetljivost stafilokoka na cefalosporine je zapravo osetljivost na meticilin osim za ceftazidim, cefiksim i ceftibuten, koji nemaju granične vrednosti i ne treba da se koriste za stafilokokne infekcije.

⁴ Osetljivost streptokoka grupe A, B, C i G na cefalosporine je zapravo osetljivost na benzilpeniciline.

⁵ Granične vrednosti se odnose na dnevne intravenske doze od 750 mg × 3 i visoke doze od najmanje 1,5 g × 3.

Mikrobiološka osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i sa vremenom za odabrane sojeve, poželjna je lokalna informacija o rezistenciji, posebno pri lečenju teških infekcija. Ako je neophodno, treba potražiti stručni savet kada je lokalna prevalenca rezistencije poznata i korisnost leka u najmanje jednom tipu infekcija pod znakom pitanja.

Cefuroksim je obično aktivan protiv sledećih mikroorganizama *in vitro*.

Obično osetljive vrste

Gram-pozitivni aerobi:

Staphylococcus aureus (methicillin-osetljivi) §

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Gram-negativni aerobi:

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Mikroorganizmi za koje stečena rezistencija može biti problem

Gram-pozitivni aerobi:

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus mitis (viridans grupa)

Gram-negativni aerobi:

Citrobacter spp. ne uključuje *C. freundii*

Enterobacter spp. ne uključuje *E. aerogenes* i *E. cloacae*

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus spp. ne vključuje *P. penneri* and *P. Vulgaris*

Providencia spp.

Salmonella spp.

Gram-pozitivni anaerobi:

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Gram-negativni anaerobi:

Fusobacterium spp.

Bacteroides spp.

Inherentno rezistentni mikroorganizmi

Gram-pozitivni aerobi:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Gram-negativni aerobi:

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Campylobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Morganella morganii

Proteus penneri

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u>
<i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Drugi</u>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.

\$ Svi metacilin-rezistentni sojevi *S. aureus* su rezistentni na cefuroksim.

In vitro kombinacija cefuroksim natrijuma i aminoglikozidnih antibiotika pokazuje aditivno dejstvo a povremeno i sinergično.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intramuskularne (i.m.) injekcije cefuroksima zdravim dobrovoljcima, srednja vrednost maksimalne koncentracije u serumu se kretala od 27 do 35 mikrograma/mL za dozu od 750 mg i od 33 do 40 mikrograma/mL za dozu od 1000 mg, i bila je dostignuta u intervalu od 30 do 60 minuta nakon primene. Nakon intravenske (i.v.) doze od 750 i 1500 mg, koncentracije u serumu su bile približno 50 i 100 mikrograma/mL posle 15 minuta.

PIK (površina ispod krivulje) i C_{max} se povećavaju linearno sa povećanjem doze u opsegu od 250 do 1000 mg nakon (i.m.) i (i.v.) primene. Nema dokaza o akumulaciji cefuroksima u serumu kod zdravih dobrovoljaca nakon ponovljene intravenske primene doze od 1500 mg svakih 8 sati.

Distribucija

Vežanost za proteine plazme je od 33 do 50% u zavisnosti od primenjene metodologije. Nakon (i.m.) ili (i.v.) primene doza u opsegu od 250 do 1000 mg prosečan volumen distribucije je bio od 9,3 do 15,8 L/1,73 m². Koncentracije cefuroksima veće od minimalne inhibitorne koncentracije 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 krvno-moždanu barijeru kada su meninge inflamirane.

Biotransformacija

Cefuroksim se ne metaboliše.

Eliminacija

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Poluvreme eliminacije nakon (i.m.) ili (i.v.) injekcije je oko 70 minuta. Postoji skoro potpuni oporavak (85 do 90%) nepromenjenog cefuroksima u urinu tokom 24 sata od primene. Veći deo cefuroksima se izlučuje tokom prvih 6 sati. Nakon (i.m.) ili (i.v.) primene doza u opsegu od 250 do 1000 mg prosečan bubrežni klirens je bio od 114 do 170 mL/min/1,73 m².

Posebne grupe pacijenata

Pol

Nema razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena nakon jedne (i.v.) bolus injekcije od 1000 mg cefuroksima kao soli natrijuma.

Starije osobe

Nakon (i.m.) ili (i.v.) primene, resorpcija, distribucija i izlučivanje cefuroksima kod starijih pacijenata je slična kao kod mlađih pacijenata sa ekvivalentnom bubrežnom funkcijom. Zato što stariji pacijenti češće imaju smanjenu bubrežnu funkciju, neophodan je oprez pri odabiru doze cefuroksima. Može biti korisno praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijski pacijenti

Pokazano je da je poluvreme eliminacije cefuroksima značajno produženo kod novorođenčadi, u skladu sa gestacionom starošću. Međutim, kod starije odojčadi (> 3 nedelje) i dece, poluvreme eliminacije je od 60 do 90 minuta, slično vrednostima kod odraslih.

Oštećenje bubrežne funkcije

Cefuroksim se uglavnom izlučuje putem bubrega. Kao i sa drugim antibioticima, kod pacijenata sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom (tj. $CL_{Cr} < 20$ mL/minut) preporučuje se da dozu cefuroksima treba smanjiti da bi se kompenzovalo njegovo sporije izlučivanje (videti odeljak 4.2). Cefuroksim se efikasno uklanja hemodijalizom i peritonealnom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Pošto se cefuroksim uglavnom eliminiše putem bubrega, ne očekuje se da oštećenja funkcija jetre utiču na farmakokinetiku cefuroksima.

PK/PD odnos

Za cefalosporine, najvažniji farmakokinetički/farmakodinamički indeks je u korelaciji sa *in vivo* efikasnošću, koja predstavlja procenat doznog intervala (% T), gde nevezana koncentracija ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) cefuroksima za pojedine ciljne vrste (tj. %T > MIC).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne postoje pretklinički podaci koji bi ukazivali na posebne opasnosti po ljude zasnovane na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i toksičnog dejstva na reprodukciju i razvoj. Nisu sprovedene studije karcinogenosti. Ne postoji dokaz koji bi ukazivao na karcinogeni potencijal.

Aktivnost gama glutamil transpeptidaze u urinu pacova je inhibirana raznim cefalosporinima; međutim, stepen inhibicije sa cefuroksimom je manji. Ovo može biti od značaja u interferenciji sa kliničkim laboratorijskim testovima kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Cefuroksim je kompatibilan sa najčešće korišćenim intravenskim tečnostima i rastvorima elektrolita. pH 2,74 % rastvora natrijum-hidrogenkarbonata značajno utiče na boju rastvora zbog čega se ne preporučuje za rastvaranje cefuroksima. Međutim, ako je potrebno, kod pacijenata koji primaju natrijum-hidrogenkarbonat infuzijom, rastvoreni cefuroksim prašak za injekcije može se ubrizgati u cev seta za primenu infuzionog rastvora. Cefuroksim ne treba mešati u istom špricu sa aminoglikozidnim antibioticima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja: upotrebiti odmah.

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost leka nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije (za finalnu koncentraciju 75 mg/mL, 125 mg/mL, 250 mg/mL) na temperaturi 25 °C tokom 8 h i 2-8 °C tokom 48 sati.

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost leka nakon rekonstitucije u infuzionim rastvorima (0,9% NaCl; 10% glukoza; M/6 natrijum laktat za injekcije; Ringer laktat; Ringer) za finalnu koncentraciju 1 mg/mL i 30 mg/mL na temperaturi 25 °C u toku 12 h i 2-8 °C u toku 48 h.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ako se rastvaranje/razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/ razblaženja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Cefuroksim 750 mg

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla, hidrolitičke otpornosti tip III (10 mL), sa zatvaračem od bromobutil gume tip I i aluminijumskom kapicom sa plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 750 mg praška za rastvor za injekciju/infuziju i Uputstvo za lek.

Cefuroksim 1500 mg

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla, hidrolitičke otpornosti tip III (10 mL), sa zatvaračem od bromobutil gume tip I i aluminijumskom kapicom sa plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 1500 mg praška 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)

Neiskorišćenu količinu rastvora treba baciti.

Uputstvo za rekonstituciju/ razblaženje

750 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Način primene	Fizičko stanje	Količina vode koju je neophodno dodati (mL)	Približna koncentracija cefuroksima (mg/mL)
Intramuskularna primena	suspenzija	3 mL	216
Intravenski bolus	rastvor	Najmanje 6 mL	116
Intravenska infuzija	rastvor	Najmanje 6 mL	116

1500 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Način primene	Fizičko stanje	Količina vode koju je neophodno dodati (mL)	Približna koncentracija cefuroksima (mg/mL)
Intravenski bolus	rastvor	Najmanje 15 mL	94
Intravenska infuzija	rastvor	Najmanje 15 mL	94

Priprema rastvora za intravensku infuziju

Lek Cefuroksim treba rekonstituirati vodeći se uputstvima za rekonstituciju koja su navedena u tabeli. Dodatno razblaživanje vrši se dodavanjem 50-100 mL jednog od sledećih kompatibilnih infuzionih rastvora, pre primene intravenske infuzije:

-0,9% NaCl (rastvor natrijum-hlorida);

-10% glukoza;

-M/6 natrijum-laktat za injekcije;

-Ringer-laktat;

-Ringer-ov rastvor.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b.

Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Cefuroksim 750 mg: 515-01-01319-17-001

Cefuroksim 1500 mg: 515-01-01348-17-001

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

Datum prve dozvole:

Cefuroksim 750 mg: 02.04.2007.

Cefuroksim 1500 mg: 11.01.2007.

Datum poslednje obnove dozvole:

Cefuroksim 750 mg: 03.10.2017.

Cefuroksim 1500 mg: 03.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober 2017.