

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:  
Jedna bočica sadrži 789 mg cefuroksimnatrija što odgovara 750 mg cefuroksima.

Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:  
Jedna bočica sadrži 1578 mg cefuroksimnatrija što odgovara 1500 mg cefuroksima.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Cefuroksim AptaPharma 750 mg

Količina natrija po bočici: približno 42 mg (1,8 mmol)

Cefuroksim AptaPharma 1500 mg

Količina natrija po bočici: približno 83 mg (3,6 mmol)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do svijetložuti prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Cefuroksim AptaPharma je indiciran za liječenje niže navedenih infekcija u odraslih i djece, uključujući novorođenčad (od poroda) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- izvanbolnički stečene pneumonije
- akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis
- infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana
- intraabdominalne infekcije (vidjeti dio 4.4)
- profilaksa infekcija kod gastrointestinalnih (uključujući ezofagealnih), ortopedskih, kardiovaskularnih i ginekoloških kirurških zahvata (uključujući carski rez).

U liječenju i prevenciji infekcija kod kojih je vrlo vjerojatno da će se susresti anaerobni organizmi, cefuroksim je potrebno primijeniti u kombinaciji s dodatnim prikladnim antibakterijskim lijekom.

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

*Odrasli i djeca  $\geq 40$  kg*

Terapijske indikacije	Doziranje
Izvanbolnički stečena pneumonija i akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa	750 mg svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana	
Intraabdominalne infekcije	
Komplicirane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis	1500 mg svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Teške infekcije	750 mg svakih 6 sati (intravenski) 1500 mg svakih 8 sati (intravenski)
Kirurška profilaksa kod gastrointestinalnih, ginekoloških (uključujući i carski rez) i ortopedskih zahvata	1500 mg pri uvođenju u anesteziju, što se može dopuniti s dvije doze od 750 mg (intramuskularno) nakon 8 sati i nakon 16 sati
Kirurška profilaksa kod kardiovaskularnih i ezofagealnih zahvata	1500 mg pri uvođenju u anesteziju, nakon čega slijedi 750 mg (intramuskularno) svakih 8 sati tijekom sljedećih 24 sata.

*Djeca < 40kg*

	Dojenčad i mala djeca > 3 tjedna i djeca < 40 kg	Dojenčad (od rođenja pa do 3 tjedna starosti)
Izvanbolnički stečena pneumonija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) podijeljeno u 3 ili 4 pojedinačne doze  Doza od 60 mg/kg/dan je prikladna za većinu infekcija.	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) podijeljeno u 2 ili 3 pojedinačne doze (vidjeti dio 5.2)
Komplicirane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis		
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana		
Intraabdominalne infekcije		

*Doziranje kod oštećene funkcije bubrega*

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Stoga se, kao i kod svih sličnih antibiotika, u bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom bubrega preporuča smanjivanje doze lijeka Cefuroksim

AptaPharma radi kompenziranja sporijeg izlučivanja.

*Preporučene doze lijeka Cefuroksim AptaPharma kod oštećene funkcije bubrega*

<b>Klirens kreatinina</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (sati)</b>	<b>Doza (mg)</b>
> 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7 – 2,6	Nije potrebno smanjivati standardnu dozu (750 mg do 1500 mg 3 puta dnevno)
10 – 20 ml/min 1,73 m <sup>2</sup>	4,3 – 6,5	750 mg 2 puta dnevno
< 10 ml/min 1,73 m <sup>2</sup>	14,8 – 22,3	750 mg jednom dnevno
Bolesnici na hemodijalizi	3,75	Treba dati dodatnu dozu od 750 mg intravenski ili intramuskularno na kraju svake dijalize; osim parenteralne primjene, cefuroksimnatrij može se dodati u tekućinu za peritonejsku dijalizu (obično 250 mg na svake 2 litre tekućine za peritonejsku dijalizu)
Bolesnici sa zatajenjem bubrega na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi (CAVH; engl. <i>Continuous arteriovenous haemodialysis</i> ) ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji (HF; engl. <i>High-flux haemofiltration</i> ) u jedinicama intenzivnog liječenja	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 puta dnevno; kod niskoprotlačne hemofiltracije, treba slijediti doziranje koje je preporučeno kod oštećene funkcije bubrega.

#### *Doziranje kod oštećene funkcije jetre*

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. U bolesnika s disfunkcijom jetre, ne očekuje se učinak na farmakokinetiku cefuroksima.

#### Način primjene

Cefuroksim AptaPharma treba primjenjivati putem intravenske injekcije tijekom 3 do 5 minuta izravno u venu ili kroz drip cjevčicu ili u infuziji tijekom 30 do 60 minuta ili putem duboke intramuskularne injekcije.

Intramuskularna injekcija se mora primijeniti u glavni dio relativno velikog mišića i ne smije se injicirati više od 750 mg na isto mjesto. Doze veće od 1500 mg potrebno je primijeniti intravenski.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Boja otopine lijeka nakon rekonstitucije ima raspon od svijetložute do jantarne a što ne utječe na kakvoću.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji cefalosporinski antibiotik.

Teška preosjetljivost u anamnezi (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji tip beta-laktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami, karbapenemi).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti. Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su uznapredovale do Kounisova sindroma (akutnog alergijskog spazma koronarnih arterija koji može uzrokovati infarkt miokarda, vidjeti dio 4.8). U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, liječenje cefuroksimom se mora odmah prekinuti i treba poduzeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

##### Teške kožne nuspojave

Kod primjene cefuroksima prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

Prilikom propisivanja lijeka bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu cefuroksima i razmotriti zamjensku terapiju. Ako bolesnik tijekom liječenja cefuroksimom razvije ozbiljnu reakciju, primjerice SJS, TEN ili DRESS, tom se bolesniku više nikad ne smije ponovno uvesti liječenje cefuroksimom.

Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik u anamnezi teške reakcije preosjetljivosti na cefuroksim, na druge cefalosporine ili na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika. Potreban je oprez kada se cefuroksim primjenjuje u bolesnika s anamnezom manje teških alergijskih reakcija na ostale beta-laktamske lijekove.

##### Istodobna primjena s potentnim diureticima ili aminoglikozidima

Visoke doze cefalosporinskih antibiotika treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju potentne diuretike poput furosevida ili aminoglikozida. Pri primjeni takvih kombinacija zabilježena su oštećenja funkcije bubrega. Funkciju bubrega potrebno je pratiti u starijih bolesnika i u onih s već poznatim, postojećim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

##### Prekomjeren rast neosjetljivih mikroorganizama

Primjena cefuroksima može dovesti do prekomjernog rasta *Candide*. Dugotrajna primjena može dovesti i do prekomjernog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (npr. enterokoka i *Clostridium difficile*), što može zahtijevati prekid liječenja cefuroksimom (vidjeti dio 4.8). Pseudomembranozni kolitis povezan s primjenom antibakterijskih lijekova zabilježen je tijekom primjene cefuroksima te može varirati u težini od blagog do opasnog po život. Na ovu dijagnozu treba posumnjati u bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene cefuroksima (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti prekid terapije cefuroksimom i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

##### Intrakameralna primjena i poremećaji oka

Lijek Cefuroksim AptaPharma nije formuliran za intrakameralnu primjenu. Pojedinačni slučajevi i klasteri ozbiljnih nuspojava očiju prijavljeni su nakon neodobrene intrakameralne primjene cefuroksimnatrija pripremljenog iz bočica odobrenih za intravensku/intramuskularnu

primjenu. Te reakcije uključuju makularni edem, retinalni edem, odignuće mrežnice, toksičnost za mrežnicu, oštećenje vida, smanjenje vidne oštine, zamućen vid, zamućenje rožnice i edem rožnice.

#### Intraabdominalne infekcije

Zbog svog spektra djelovanja, cefuroksim nije prikladan za liječenje infekcija uzrokovanih Gram negativnim nefermentirajućim bakterijama (vidjeti dio 5.1).

#### Interferencija s dijagnostičkim pretragama

Pojava pozitivnog nalaza Coombsovog testa u bolesnika liječenih cefuroksimom može interferirati s testovima križne probe krvi (*cross-matching blood test*) (vidjeti dio 4.8).

Može doći do blage interferencije s metodama na temelju redukcije bakra (Benedictova ili Fehlingova reakcija, Clinitest). Međutim, to ne bi trebalo dovesti do lažno pozitivnih rezultata, kao što je slučaj kod primjene nekih drugih cefalosporina.

Budući da se mogu pojaviti lažno negativni rezultati fericijanidnog testa, preporuča se upotreba metoda s glukoza-oksidadom ili heksokinazom za određivanje razine glukoze u krvi/plazmi u bolesnika koji primaju cefuroksimnatrij.

#### Važne informacije o pomoćnim tvarima

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 42 mg (1,8 mmol) natrija na 750 mg što odgovara 2,1% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 83 mg (3,6 mmol) natrija na 1500 mg što odgovara 4,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Cefuroksim može utjecati na crijevnu mikrofloru tako da smanji reapsorpciju estrogena i tako smanji djelotvornost oralnih kontraceptiva.

Cefuroksim se izlučuje putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Istodobna primjena probenecida se ne preporučuje. Istodobna primjena probenecida produljuje izlučivanje antibiotika i uzrokuje povišenu vršnu vrijednost u serumu.

#### Potencijalno nefrotoksični lijekovi i diuretici Henleove petlje

Potreban je oprez pri primjeni visokih doza cefalosporina u bolesnika koji istodobno uzimaju snažne diuretike (kao što je furosemid) ili potencijalno nefrotoksične lijekove (kao što su aminoglikozidi), zbog mogućeg oštećenja funkcije bubrega pri primjeni takvih kombinacija.

#### Ostale interakcije

Za određivanje razine glukoze u krvi i u plazmi vidjeti dio 4.4.

Istodobna primjena s oralnim antikoagulansima može dovesti do povećanog INR-a (INR; engl. *International Normalised Ratio*).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni cefuroksima u trudnoći. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Cefuroksim AptaPharma se smije primjenjivati u trudnica samo ako je korist veća od potencijalnog rizika.

Za cefuroksim je utvrđeno da prolazi kroz posteljicu i postiže terapijske razine u amnionskoj tekućini i krvi iz pupkovine nakon primjene intramuskularne ili intravenske doze majci.

### Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ne očekuju se nuspojave pri terapijskim dozama, iako se rizik od proljeva i gljivične infekcije sluznica ne može isključiti. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije cefuroksimom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

### Plodnost

Nema podataka o učincima cefuroksimnatrija na plodnost ljudi. Reproductivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakav učinak na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena istraživanja o učinku cefuroksima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na temelju poznatih nuspojava, nije vjerojatno da će cefuroksim imati utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Najčešće nuspojave su neutropenija, eozinofilija i prolazni porast vrijednosti jetrenih enzima ili bilirubina, posebno u bolesnika s postojećom bolesti jetre, ali nema dokaza o štetnosti za jetru i reakcijama na mjestu primjene.

Kategorije učestalosti nuspojava, navedene u nastavku, temelje se na procjeni, jer za većinu nuspojava nisu dostupni odgovarajući podaci za izračunavanje učestalosti. Osim toga, učestalost pojedinih nuspojava povezanih s cefuroksimnatrijem može se razlikovati ovisno o indikaciji.

Kategorije učestalosti od vrlo čestih do rijetkih nuspojava određene su na temelju podataka kliničkih ispitivanja. Učestalost ostalih nuspojava (tj. onih koje se javljaju < 1/10 000) određena je uglavnom na temelju podataka nakon stavljanja lijeka na tržište i većinom odražava stopu prijavljivanja, a ne stvarnu učestalost.

Nuspojave povezane s liječenjem, svih stupnjeva, prikazane su u nastavku koristeći MedDRA klasifikaciju organskih sustava, učestalost i stupanj težine. Učestalost pojavljivanja nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do < 1/10), manje često ( $\geq 1/1000$  do < 1/100), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
Infekcije i infestacije			prekomjeran rast <i>Candida</i> i prekomjeran rast <i>Clostridium difficile</i>

Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija eozinofilija, snižena koncentracija hemoglobina	leukopenija, pozitivan Coombsov test <sup>1</sup>	trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			vrućica uzrokovana lijekom, intersticijski nefritis, anafilaktična reakcija, kožni vaskulitis
Srčani poremećaji			Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava		želučano-crijevne smetnje	pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaj jetre i žuči	prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima <sup>2</sup>	prolazno povećanje bilirubina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kožni osip, urtikarija, pruritus	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom, angioneurotski edem, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povećana razina kreatinina u serumu, povećana razina ureja dušika u krvi i smanjen klirens kreatinina (vidjeti dio 4.4.)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol i tromboflebitis <sup>3</sup>		
<p><i>Opis odabranih nuspojava</i></p> <p><sup>1</sup> Cefalosporini kao klasa imaju sklonost apsorbirati se na površinu membrana eritrocita i reagiraju s protutijelima na lijek uzrokujući pozitivan Coombsov test (što može interferirati s testovima križne probe krvi) i vrlo rijetko hemolitičku anemiju.</p> <p><sup>2</sup> Prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima ili bilirubina je opaženo i obično je reverzibilno.</p> <p><sup>3</sup> Bol na mjestu primjene intramuskularne injekcije je vjerojatnija kod primjene većih doza lijeka. Međutim, malo je vjerojatno da to bude razlog prekida liječenja.</p>			

#### Pedijatrijska populacija

Profil sigurnosti primjene cefuroksimnatrija u djece odgovara onome u odraslih osoba.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

## 4.9 Predoziranje

Kod predoziranja cefalosporinima mogu nastupiti neurološki simptomi poput encefalopatije, konvulzija i kome. Simptomi predoziranja se mogu javiti ako doza nije prikladno smanjena u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu smanjiti vrijednosti cefuroksima u serumu.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski pripravci za sustavnu primjenu, cefalosporini druge generacije  
ATK oznaka: J01DC02.

#### Mehanizam djelovanja

Cefuroksim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke vežući se na specifične proteine koji vežu penicilin (PBP; engl. *Penicillin Binding Proteins*).

To uzrokuje prekid biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice.

#### Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na cefuroksim može biti posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama:

- hidroliza putem beta-laktamaza, uključujući (ali ne ograničavajući se na) beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL; eng. *Extendedspectrum Beta-Lactamases*) i Amp-C enzime, čija je indukcija ili stabilna depresija moguća kod određenih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih sojeva
- smanjen afinitet proteina koji vežu penicilin za cefuroksim
- nepropusnost vanjske membrane, koja ograničava pristup cefuroksima proteinima koji vežu penicilin u Gram-negativnih bakterija
- bakterijske efluksne pumpe.

Za organizme koji su stekli rezistenciju na druge parenteralne cefalosporine očekuje se da će biti rezistentni na cefuroksim. Ovisno o mehanizmu rezistencije, organizmi sa stečenom rezistencijom na peniciline mogu pokazivati smanjenu osjetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

#### Granične vrijednosti za cefuroksimnatrij

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Europskog Povjerenstva za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST; engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) su sljedeće:

Mikroorganizam	Granične vrijednosti (mg/L)	
	Osjetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena <sup>3</sup>	Napomena <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C i G	Napomena <sup>4</sup>	Napomena <sup>4</sup>



<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
Granične vrijednosti koje nisu vezane uz specifične mikroorganizme	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>
<p>Granične vrijednosti cefalosporina za <i>Enterobacteriaceae</i> će detektirati sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i plazmidom posredovan AmpC). Neki sojevi koji proizvode beta-laktamaze osjetljivi su ili srednje osjetljivi na treću ili četvrtu generaciju cefalosporina u tim graničnim vrijednostima i trebaju se prijaviti kada se otkriju, odnosno prisutnost ili odsutnost ESBL-a kao takva ne utječe na kategorizaciju osjetljivosti. Detekcija i karakterizacija ESBL-a je poželjna ili obavezna u mnogim područjima u svrhu kontrole infekcija.</p> <p><sup>2</sup> Kod cefuroksima, granične vrijednosti se odnose na dozu od 1500 mg x 3 te samo na <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i> i <i>Klebsiella spp.</i></p> <p><sup>3</sup> Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine definirana je prema podacima o osjetljivosti na meticilin, osim za ceftazidim, cefiksim i ceftibuten, koji nemaju granične vrijednosti te se ne smiju koristiti za liječenje stafilokoknih infekcija.</p> <p><sup>4</sup> Beta-laktamska osjetljivost beta-hemolitičkih streptokoknih grupa A, B, C i G izvedena je prema podacima o osjetljivosti na benzilpenicilin.</p> <p><sup>5</sup> Granične vrijednosti se odnose na dnevne intravenske doze od 750 mg x 3 i višu dozu od najmanje 1500 mg x 3.</p>		

#### Mikrobiološka osjetljivost

Budući da prevalencija stečene rezistencije pojedinih vrsta bakterija može varirati ovisno o geografskom području i tijekom vremena, poželjno je uzeti u obzir lokalne podatke o prevalenciji rezistencije, posebno prilikom liječenja teških infekcija. Ako je poznato da je lokalna rezistencija takva da je djelotvornost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna, mora se zatražiti savjet stručnjaka.

Cefuroksim obično djeluje na sljedeće mikroorganizme *in vitro*:

<b>Uobičajeno osjetljive vrste</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljivi na meticilin) * <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)
<u>Gram-negativni aerobi:</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</i> spp. ne uključujući <i>P. penneri</i> i <i>P. Vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<b>Inherentno rezistentni mikroorganizmi</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</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-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Ostale vrste:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

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

*In vitro* kombinacija cefuroksimnatrija i aminoglikozidnih antibiotika pokazala je da je njihovo djelovanje najmanje ruku aditivno, s pojedinim dokazima o sinergizmu.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon intramuskularne injekcije (i.m.) cefuroksima zdravim dobrovoljcima, srednja vrijednost vršne koncentracije u serumu bile su u rasponu od 27 µg/ml do 35 µg/ml za dozu od 750 mg i od 33 µg/ml do 40 µg/ml za dozu od 1000 mg te su postignute unutar 30 do 60 minuta nakon primjene. Nakon intravenske primjene (i.v.) doza od 750 mg i 1500 mg, serumske koncentracije bile su otprilike 50 µg/ml odnosno 100 µg/ml, nakon 15 minuta.

AUC i  $C_{max}$  čini se rasti linearno s povećanjem doze u rasponu pojedinačnih doza od 250 mg do 1000 mg nakon i.m. i i.v. primjene. Nije bilo dokaza akumulacije cefuroksima u serumu zdravih dobrovoljaca nakon primjene ponovljenih intravenskih doza cefuroksima od 1500 mg svakih 8 sati.

### Distribucija

Vežanje za bjelančevine, ovisno o korištenoj metodi, iznosi oko 33% do 50%. Prosječni volumen distribucije nakon i.m. ili i.v. primjene doze u rasponu od 250 mg do 1000 mg iznosi od 9,3 do 15,8 L/1,73 m<sup>2</sup>. Koncentracije cefuroksima veće od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, tkivu sinusa, bronhijalnoj sluznici, kostima, pleuralnoj tekućini, zglobojnoj tekućini, sinovijalnoj tekućini, intersticijskoj tekućini, žuči, sputumu i očnoj vodici. Cefuroksim prolazi krvno-moždanu barijeru kada su moždane ovojnice upaljene.

### Biotransformacija

Cefuroksim se ne metabolizira.

### Eliminacija

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Poluvijek u serumu nakon intramuskularne ili intravenske injekcije je otprilike 70 minuta. Nepromijenjeni cefuroksim (85 do 90%) se unutar 24 sata od primjene može pronaći u urinu. Većina cefuroksima se izluči unutar prvih šest sati. Prosječno izlučivanje putem bubrega iznosi od 114 do 170 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nakon i.m. ili i.v. primjene u rasponu doza od 250 mg do 1000 mg.

### ***Posebne skupine bolesnika***

#### Spol

Nisu opažene razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena nakon jednokratne bolus i.v. injekcije od 1000 mg cefuroksima u obliku natrijeve soli.

#### Stariji bolesnici

Nakon i.m. ili i.v. primjene, apsorpcija, distribucija i izlučivanje cefuroksima je u starijih bolesnika slična onoj u mlađih s jednakom funkcijom bubrega. Budući da je vjerojatnije da će funkcija bubrega u starijih bolesnika biti smanjena, potreban je oprez prilikom doziranja cefuroksima te od koristi može biti praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Pokazalo se da je poluvijek cefuroksima u serumu značajno produžen u novorođenčadi, ovisno o gestacijskoj dobi. Međutim, u starije dojenčadi (starije od 3 tjedna) i u djece, poluvijek u serumu od 60 do 90 minuta sličan je onom opaženom u odraslih.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Kao i kod svih takvih antibiotika, u bolesnika sa značajno narušenom funkcijom bubrega ( $Cl_{cr} < 20$  ml/min), preporuča se smanjenje doze cefuroksima kako bi se kompenziralo njegovo sporije izlučivanje (vidjeti dio 4.2). Cefuroksim se učinkovito uklanja hemodijalizom i peritonejskom dijalizom.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Budući da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, ne očekuje se da će oštećenja jetrene funkcije imati učinak na farmakokinetiku cefuroksima.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Za cefalosporine se pokazalo da je najvažniji farmakokinetički/farmakodinamički indeks, koji korelira s *in vivo* djelotvornošću, postotak intervala doziranja (%T) koji slobodne koncentracije održava većima od minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) cefuroksima za pojedine ciljane vrste (tj. % T > MIC).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije, sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena; međutim, nema dokaza koji bi sugerirali kancerogeni potencijal.

Razni cefalosporini inhibiraju aktivnost gama-glutamil-transpeptidaze u urinu štakora, ali uz primjenu cefuroksima, razina inhibicije je manja. To može biti značajno zbog interferiranja s kliničkim laboratorijskim testovima u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Nema.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Cefuroksim je kompatibilan s najčešće korištenim infuzijskim tekućinama i otopinama elektrolita. Otopina natrijevog hidrogenkarbonata može utjecati na boju otopina te se stoga ne preporučuje za razrjeđivanje cefuroksima.

Ipak, ukoliko je potrebno da bolesnik prima natrijev hidrogenkarbonat intravenskom infuzijom, cefuroksim se može dodati u isti pribor za infuziju.

Cefuroksim AptaPharma se ne smije miješati s aminoglikozidnim antibioticima u jednoj štrcaljki.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Lijek se nakon rekonstitucije mora odmah primijeniti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju je u staklenim bočicama tipa III od 10 ml koje su zatvorene tamno sivim gumenim čepom promjera 20 mm, aluminijskim zatvaračem i zelenom flip-off kapicom. Pakiranje sadrži 10 bočica.

Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju je u staklenim bočicama od 20 ml koje su zatvorene tamno sivim gumenim čepom promjera 20 mm, aluminijskim zatvaračem i plavom flip-off kapicom. Pakiranje sadrži 10 bočica.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Upute za rekonstituciju

<b>Dodatni volumeni i koncentracije otopina koji mogu biti korisni kod frakcijskog doziranja</b>				
<u>Doza</u>	<u>Način primjene</u>	<u>Fizikalno stanje</u>	<u>Količina dodane vode (ml)</u>	Približna koncentracija cefuroksima (mg/ml)**
750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju				
750 mg	intramuskularno	suspenzija	3 ml	216
	intravenski bolus	otopina	najmanje 6 ml	116
	intravenska infuzija	otopina	najmanje 6 ml	116
1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju				
1500 mg	intramuskularno	suspenzija	6 ml	216
	intravenski bolus	otopina	najmanje 15 ml	94
	intravenska infuzija	otopina	najmanje 15 ml	94

\* Rekonstituiranu otopinu treba dodati u 50 ili 100 ml kompatibilne infuzijske tekućine (vidjeti informacije niže u tekstu, dio „Kompatibilnost“)

\*\* *Dobiveni volumen otopine cefuroksima u rekonstituiranom mediju je povećan zbog istisnog faktora djelatne tvari, što rezultira navedenim koncentracijama izraženim u mg/ml.*

### **Kompatibilnost**

Cefuroksimnatrij je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)
- voda za injekciju
- lidokain hidroklorid 1%-tna otopina za injekciju

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
 Likozarjeva ul.6  
 1000 Ljubljana  
 Slovenija  
 Telefon: +386 51 300 343  
 Fax: +386 59 336 941

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Cefuroksim AptaPharma 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-472714215  
 Cefuroksim AptaPharma 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-610640606

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. siječnja 2019.  
 Datum obnove odobrenja: 16. lipnja 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16. lipnja 2023.