

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Cefuroxim-MIP 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
Cefuroxim-MIP 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefuroxim-MIP 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

1 bočica Cefuroxim-MIP 750 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 789 mg cefuroksimnatrija, što odgovara 750 mg cefuroksima.

1 bočica Cefuroxim-MIP 750 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 42 mg natrija.

Cefuroxim-MIP 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

1 bočica Cefuroxim-MIP 1500 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 1578 mg cefuroksimnatrija, što odgovara 1500 mg cefuroksima.

1 bočica Cefuroxim-MIP 1500 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 83 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Cefuroxim-MIP 750 mg

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Cefuroxim-MIP 1500 mg

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Cefuroxim-MIP je bijeli ili gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Cefuroxim-MIP 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 prihvaćenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Doze, način primjene i vremenski razmaci između injekcija ovise o osjetljivosti uzročnika, težini infekcije i stanju pacijenta.

**Tablica 1: Odrasli i djeca  $\geq$  40 kg**

Indikacija	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.

**Tablica 2: Djeca < 40 kg**

Indikacija	Dojenčad i mala djeca > 3 tjedna i djeca < 40 kg	Novorođenčad (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, kod bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom bubrega preporuča smanjivanje doze radi kompenziranja sporijeg izlučivanja.

**Tablica 3: Preporučene doze kod oštećene funkcije bubrega**

Klirens kreatinina	T <sub>1/2</sub> (sati)	Doza (mg)
> 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 (eng. <i>Continuous arteriovenous haemodialysis</i> , CAVH) ili visokoprotočnoj hemofiltraciji (eng. <i>High-flux haemofiltration</i> , HF) u jedinicama intenzivnog liječenja	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 puta dnevno; kod niskoprotočne hemofiltracije, treba slijediti doziranje koje je preporučeno kod oštećene funkcije bubrega.

### Doziranje kod oštećene funkcije jetre

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

#### Način primjene

Cefuroxim-MIP 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

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 1,5 g potrebno je primijeniti intravenski. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Cefuroxim-MIP je kontraindiciran kod bolesnika:

- s preosjetljivosti na cefuroksim ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- s poznatom preosjetljivosti na cefalosporinske antibiotike.
- koji imaju u anamnezi tešku preosjetljivost (npr. anafilaktičku reakciju) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (penicilini, monobaktami i karbapanemi).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Reakcije preosjetljivosti

Kao što je slučaj sa svim beta-laktamskim antibioticima, zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, ponekad i sa smrtnim ishodom. 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 teške reakcije preosjetljivosti, liječenje cefuroksimom mora se odmah prekinuti te se moraju poduzeti odgovarajuće mjere hitne medicinske pomoći.

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 kod bolesnika s anamnezom manje teških alergijskih reakcija na ostale beta-laktamske lijekove.

#### 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.

#### Istodobna primjena potentnim diureticima ili aminoglikozidima

Visoke doze cefalosporinskih antibiotika treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju potentne diuretike poput furosemda ili aminoglikozida, jer su pri primjeni takvih kombinacija zabilježena 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).

#### Prekomjeran rast neosjetljivih mikroorganizama

Primjena cefuroksima može dovesti do prekomjernog rasta *Candidae*. 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 kod 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.

#### Intraabdominalne infekcije

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

#### Intrakameralna primjena i poremećaji oka

Lijek Cefuroxim-MIP 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.

#### Interferencija s dijagnostičkim testovima

Pojava pozitivnog nalaza Coombsovog testa kod 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 kod bolesnika koji primaju cefuroksimnatrij.

#### Važne informacije o pomoćnim tvarima

##### Cefuroxim-MIP 750 mg

Ovaj lijek sadrži 42 mg (1,77 mmol) natrija po 750 mg doznoj jedinici, što odgovara 2,1% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

##### Cefuroxim-MIP 1500 mg

Ovaj lijek sadrži 83 mg (3,54 mmol) natrija po 1500 mg doznoj jedinici, što odgovara 4,2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

To treba uzeti u obzir u bolesnika u kojih je unos soli ograničen.

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

Cefuroksim se izlučuje putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Istodobna primjena probenecida nije preporučena, jer produljuje izlučivanje antibiotika i uzrokuje povišenu vršnu koncentraciju u serumu.

##### **Potencijalno nefrotoksični lijekovi i diuretici Henleove petlje**

Potrebna je oprez pri primjeni visokih doza cefalosporina kod bolesnika koji istodobno uzimaju potentne 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 (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). Cefuroxim-MIP se može primjenjivati kod trudnica samo ako je korist veća od potencijalnog rizika.

Za cefuroksim je utvrđeno da prolazi kroz posteljicu i postiže terapijske razine u amniotskoj tekućini i krvi iz pupkovine nakon intramuskularne ili intravenozne primjene kod majke.

##### 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 liječenja 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 kod bolesnika s postojećom bolesti jetre, ali nema dokaza o štetnosti za jetru i reakcija 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).

Organski sustavi	Učestalost		
	Često	Manje često	Nepoznato
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
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			povećana razina kreatinina u

<b>bubrega i mokraćnog sustava</b>			serumu, povećana razina ureja nitrata u krvi i smanjen klirens kreatinina (vidjeti dio 4.4.)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol i tromboflebitis <sup>3</sup>		

Opis odabranih nuspojava

<sup>1</sup> Cefalosporini kao klasa imaju tendenciju da se apsorbiraju 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.

<sup>2</sup> Prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima ili bilirubina je opaženo i obično je reverzibilno.

<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.

#### 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 se traži 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 kod pacijenata s poremećajem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu smanjiti koncentraciju cefuroksima u serumu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

Cefuroksim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke vežući se na specifične proteine koji vežu penicilin (engl. PBP-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 beta-laktamaze proširenog spektra (eng. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) 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 smanjenju osjetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

#### Grafične vrijednosti za cefuroksimnatrij

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

Mikroorganizam	Grafične 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
Grafične vrijednosti koje nisu vezane uz specifične mikroorganizme	≤4 <sup>5</sup>	>8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Grafične vrijednosti cefalosporina za *Enterobacteriaceae* 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 grafičnim 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.

<sup>2</sup> Kod cefuroksima, grafične vrijednosti se odnose na dozu od 1500 mg x 3 te samo na *E. coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella* spp.

<sup>3</sup> Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine definirana je prema podacima o osjetljivosti na meticilin, osim za ceftazidim, cefiksim i ceftibuten, koji nemaju grafične vrijednosti te se ne bi trebali koristiti za liječenje stafilokoknih infekcija.

<sup>4</sup> Beta-laktamska osjetljivost beta-hemolitičkih streptokoknih grupa A, B, C i G izvedena je prema podacima o osjetljivosti na penicilin.

<sup>5</sup> Grafične vrijednosti se odnose na dnevne intravenozne doze od 750 mg x 3 i višu dozu od najmanje 1500 mg x 3.

#### 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, potrebno je zatražiti savjet stručnjaka.

Cefuroksim obično djeluje na sljedeće mikroorganizme *in vitro*:

#### **Uobičajeno osjetljive vrste**

##### Gram-pozitivni aerobi:

*Staphylococcus aureus* (osjetljivi na meticilin)\*



*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus mitis* (grupa *viridans*)

Gram-negativni aerobi:

*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Moraxella catarrhalis*

**Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem**

Gram-pozitivni aerobi:

*Streptococcus pneumoniae*

Gram-negativni aerobi:

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter cloacae*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus* spp. (drugi osim *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.  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

Gram-pozitivni anaerobi:

*Clostridium difficile*

Gram-negativni anaerobi:

*Bacteroides fragilis*

Ostale vrste:

*Chlamydia* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Legionella* spp.

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

*In vitro* kombinacija cefuroksimnatrija i aminoglikozidnih antibiotika pokazala je da je njihovo djelovanje u najmanju ruku aditivno, s povremenim dokazima o sinergiji.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene (i.m.) cefuroksima zdravim dobrovoljcima, srednje 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 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, zglobnoj 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 primjene je otprilike 70 minuta. Nepromijenjeni cefuroksim (85 do 90%) se unutar 24 sata od primjene može pronaći u urinu, pri čemu se najveći dio izluči tijekom 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 jednokratnog i.v. bolusa od 1000 mg cefuroksima u obliku natrijeve soli.

### Stariji bolesnici

Nakon i.m. ili i.v. primjene, apsorpcija, distribucija i eliminacija 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 novorođenčadi (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 utjecaj 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 posebnu opasnost primjene za ljude na temelju standardnih farmakoloških ispitivanja sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i toksičnosti za reprodukciju i razvoj. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena; međutim, nema dokaza koji bi sugerirali kancerogeni potencijal.

Razni cefalosporini inhibiraju aktivnost gama-glutamyl-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**

#### Kompatibilnost s infuzijskim otopinama

Cefuroksim je kompatibilan s najčešće korištenim intravenskim tekućinama i otopinama elektrolita. Cefuroksim je inkompatibilan s alkalnim infuzijskim otopinama, otopinama natrijeva hidrogenkarbonata i tvarima za povećanje volumena sastavljenih od unakrsno vezanih polipeptida. Općenito, Cefuroxim-MIP 750 mg i 1500 mg ne bi trebalo miješati s drugim antibioticima ili lijekovima u jednoj šprici.

Cefuroxim-MIP 750 mg i 1500 mg se ne smije miješati s aminoglikozidnim antibioticima, ili s kolistinom, u jednom priboru za infuziju ili u jednoj šprici.

#### Kompatibilnost s drugim antibioticima/kemoterapijskim preparatima

Cefuroksim/aminoglikozidi:

Zbog fizikalno-kemijske inkompatibilnosti sa svim aminoglikozidima, cefuroksim ne bi trebalo primjenjivati u jednoj šprici ili infuzijskoj otopini skupa s aminoglikozidima. Oba antibiotika treba aplicirati na odvojenim mjestima pomoću odvojenih pribora.

Cefuroksim/kolistin:

Ista ograničenja kao i kod aminoglikozida vrijede i za istodobnu primjenu otopine kolistina i

cefuroksima.

### 6.3 Rok valjanosti

Bočica s praškom cefuroksima: 3 godine

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah

Potvrđena je fizikalno-kemijska stabilnost lijeka nakon rekonstitucije 3 sata na temperaturi od 25°C i 12 sati na temperaturi od 5°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Lijek se ne smije primjenjivati po isteku roka valjanosti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Cefuroxim-MIP 750 mg i 1500 mg potrebno je čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati bočice u vanjskoj ambalaži zbog zaštite sadržaja od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cefuroxim-MIP 750 mg i Cefuroxim-MIP 1500 mg: prozirne staklene bočice s praškom zatvorene gumenim čepom i zaštitnom aluminijskom kapicom (flip-off seal).

#### Pakiranje:

Cefuroxim-MIP 750 mg: 10 bočica (15ml)

Cefuroxim-MIP 1500 mg: 10 bočica (50 ml)

Cefuroxim-MIP 1500 mg: 10 boca (100 ml)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

#### Upute za rekonstituciju

**Tablica 4: Dodatni volumeni i koncentracije otopina koji mogu biti korisni kod frakcijskog doziranja**

Doza	Način primjene	Količina vode koja se treba dodati (ml)	Približna koncentracija cefuroksima u pripremljenoj otopini (mg/ml)**
<b>750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju</b>			
750 mg	intramuskularno	3 ml	216
	intravenski bolus	najmanje 6 ml	116
	intravenska infuzija	najmanje 6 ml	116
<b>1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju</b>			
1500 mg	intramuskularno	6 ml	216
	intravenski bolus	najmanje 15ml	94
	intravenska infuzija	15 ml*	94

\* Rekonstituiranu otopinu treba dodati u 50 ml ili 100 ml kompatibilne infuzijske tekućine (vidjeti informacije o kompatibilnosti dalje u tekstu)

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

### **Kompatibilnost**

Cefuroksimnatrij je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim tekućinama:

voda za injekcije  
0,9% otopina natrijevog klorida  
5% otopina glukoze

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

MIP Pharma Croatia d.o.o.  
Mihanovićeve 14  
10000 Zagreb

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

Cefuroxim-MIP 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju - HR-H-123359747

Cefuroxim-MIP 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju - HR-H-568905858

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

21. rujna 2012./03. siječnja 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14.12.2023.