

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Efox 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg cefuroksima u obliku cefuroksimaksetila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 0,06 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 0,08 mg propilparahidroksibenzoata (E216) i 0,00608 mg natrijevog benzoata (E211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do gotovo bijele, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom "500" na jednoj strani, dimenzija 19,7 x 8,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Efox je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece starije od 3 mjeseca (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.):

- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- akutni bakterijski sinusitis
- akutni otitis media
- akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti
- cistitis
- pijelonefritis
- nekomplikirane infekcije kože i mekih tkiva
- liječenje ranog stadija Lajmske bolesti

Treba uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajeno trajanje liječenja je 7 dana (može biti u rasponu od 5 do 10 dana). Kod odabira doze cefuroksima u liječenju pojedinačnih infekcija treba uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na cefuroksimaksetil
- težinu i mjesto infekcije
- dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je dolje prikazano.

Trajanje terapije treba odrediti prema težini infekcije i odgovoru bolesnika i općenito ne smije biti dulje od preporučenog.

Tablica 1: Odrasli i djeca (≥ 40 kg)

INDIKACIJA	DOZIRANJE
akutni tonzilitis i faringitis, akutni bakterijski sinusitis	250 mg dva puta na dan*
akutni otitis media	500 mg dva puta na dan
akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti	500 mg dva puta na dan
cistitis	250 mg dva puta na dan*
pijelonefritis	250 mg dva puta na dan*
nekomplikirane infekcije kože i mekih tkiva	250 mg dva puta na dan*
Lajmska bolest	500 mg dva puta na dan tijekom 14 dana (raspon od 10 do 21 dan)

*Dozu od 250 mg nije moguće postići primjenom lijeka Efox 500 mg filmom obložene tablete. Dozu lijeka od 250 mg moguće je postići drugim lijekovima dostupnim na tržištu koji sadrže cefuroksim u potrebnoj dozi.

Pedijatrijska populacija

Efox 500 mg filmom obložene tablete nisu prikladne za liječenje djece tjelesne težine manje od 40 kg. Doze za liječenje djece tjelesne težine manje od 40 kg mogu se postići drugim lijekom dostupnim na tržištu u obliku oralne suspenzije.

Nema iskustva s primjenom cefuroksimaksetila u djece ispod 3 mjeseca starosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost cefuroksimaksetila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljene.

Cefuroksimaksetil se primarno izlučuje putem bubrega. U bolesnika s izrazitim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se smanjivanje doze cefuroksima kako bi se nadoknadilo sporije izlučivanje. Cefuroksim se učinkovito uklanja dijalizom.

Tablica 2: Preporučene doze cefuroksima kod oštećenja funkcije bubrega

Klirens kreatinina	$T_{1/2}$ (sati)	Preporučeno doziranje
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	1,4-2,4	nije potrebna prilagodba doze (standardna doza od 125 mg** do 500 mg dva puta na dan)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	standardna individualna doza svakih 24 sata
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	standardna individualna doza svakih 48 sati
Bolesnici na hemodijalizi	2-4	potrebno je dodati standardnu individualnu dozu na kraju svake dijalize

**Dozu od 125 mg nije moguće postići primjenom lijeka Efox 500 mg filmom obložene tablete. Doze lijeka od 125 mg i 250 mg moguće je postići drugim lijekovima dostupnim na tržištu koji sadrže cefuroksim u potrebnoj dozi.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, očekuje se da prisutnost poremećaja funkcije jetre ne utječe na farmakokinetiku cefuroksima.

Način primjene

Peroralna primjena.

Efox filmom obložene tablete treba uzimati nakon jela jer se tada postiže optimalna apsorpcija.

Efox tablete se ne smiju drobiti te stoga nisu prikladne za liječenje bolesnika koji ne mogu progutati tablete.

4.3. Kontraindikacije

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

Poznata preosjetljivost na cefalosporinske antibiotike.

Anamneza teške preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu betalaktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Poseban oprez je potreban u bolesnika koji su imali alergijske reakcije na peniciline ili druge betalaktamske antibiotike zbog rizika od križne osjetljivosti. Kao što je slučaj sa svim betalaktamskim 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 teških reakcija preosjetljivosti, liječenje cefuroksimom se mora odmah prekinuti te se moraju poduzeti odgovarajuće mjere hitne medicinske pomoći.

Prije početka liječenja, potrebno je utvrditi je li bolesnik imao tešku reakciju preosjetljivosti na cefuroksim, na druge cefalosporine, ili na bilo koji betalaktamski antibiotik. Potreban je oprez ako je cefuroksim dan bolesniku koji u anamnezi ima blažu reakciju preosjetljivosti na drugi betalaktam.

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.

Jarisch-Herxheimerova reakcija

Jarish-Herxheimerova reakcija je zabilježena nakon liječenja Lajmske bolesti cefuroksimaksetilom. Nastaje izravno kao posljedica baktericidne aktivnosti cefuroksimaksetila na bakterijskog uzročnika Lajmske bolesti, spirohetu *Borrelia burgdorferi*. Bolesnicima treba objasniti da je to česta i uobičajeno samoograničavajuća posljedica antibiotskog liječenja Lajmske bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Pretjerani rast neosjetljivih mikroorganizama

Kao i kod drugih antibiotika, primjena cefuroksimaksetila može dovesti do prekomjernog rasta gljivica (*Candida*). Produljena primjena može također dovesti i do pretjeranog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (npr. *Enterococci* ili *Clostridium difficile*) zbog čega se ponekad liječenje mora prekinuti (vidjeti dio 4.8.).

Pseudomembranozni kolitis povezan s primjenom antibiotika je bio prijavljen kod primjene skoro svih antibiotika, uključujući cefuroksim i može varirati u težini od blagog do opasnog po život. Potrebno je uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji tijekom ili nakon primjene cefuroksima

dobiju dijareju (vidjeti dio 4.8.). Mora se uzeti u obzir prekid liječenja cefuroksimom te primjena specifičnog liječenja za *Clostridium difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku (vidjeti dio 4.8.).

Interferencija s dijagnostičkim testovima

Razvoj pozitivnog Coombsovog testa povezanog s primjenom cefuroksima može interferirati s križnom probom krvi (vidjeti dio 4.8.).

Kod fericijanidnog testa se može pojaviti lažno negativan nalaz pa se za određivanje razine glukoze u krvi/plazmi u bolesnika koji uzimaju cefuroksim preporučuje korištenje metode glukoza oksidaze ili glukoza heksokinaze.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Efox filmom obložene tablete sadrže metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat. Ovi sastojci mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Ovaj lijek sadrži 0,00608 mg natrijevog benzoata u jednoj tableti od 500 mg.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji smanjuju kiselost u želucu mogu dovesti do smanjenja bioraspoloživosti cefuroksimaksetila u usporedbi s onima danim natašte i skloni su poništiti učinak poboljšane apsorpcije nakon jela.

Cefuroksimaksetil se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Istodobna primjena probenecida značajno povećava vršnu koncentraciju, površinu ispod vremenske krivulje serumske koncentracije i poluvrijeme eliminacije cefuroksima.

Istodobna primjena s oralnim antikoagulansima može dovesti do povećanja INR-a.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni cefuroksima u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan utjecaj na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj. Cefuroksim se smije propisivati trudnicama samo ako korist premašuje rizik.

Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ne očekuju se nuspojave u terapijskim dozama, iako se ne može isključiti rizik razvoja dijareje i gljivične infekcije sluznica. Zbog tih pojava dojenje će možda biti potrebno prekinuti. Treba uzeti u obzir i moguću pojavu pojačane osjetljivosti. Cefuroksimaksetil se smije primjenjivati za vrijeme dojenja samo nakon procjene odnosa koristi i rizika od strane nadležnog liječnika.

Plodnost

Nema podataka o učincima cefuroksimaksetila na plodnost u ljudi. U ispitivanjima reproduktivnosti na životinjama nisu zabilježeni učinci na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da ovaj lijek može uzrokovati omaglicu, bolesnike treba upozoriti da budu oprezni pri upravljanju vozilima i u radu sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su prekomjeren rast kandidate, eozinofilija, glavobolja, omaglica, gastrointestinalne tegobe i prolazno povišenje jetrenih enzima.

Kategorije učestalosti pripisane dolje navedenim nuspojavama su temeljene na procjenama, obzirom da odgovarajući podaci za većinu reakcija (npr. iz placebo kontroliranih ispitivanja) nisu bili dostupni da bi se izračunala učestalost. Također, učestalost nuspojava povezanih s cefuroksimaksetilom može varirati prema indikacijama.

Podaci iz velikih kliničkih ispitivanja su korišteni kod određivanja učestalosti od vrlo čestih do rijetkih nuspojava. Učestalost za sve ostale nuspojave (npr. one koje se pojavljuju $<1/10\ 000$) su većinom određene korištenjem postmarketinških podataka i odnose se na stopu prijavljivanja prije nego na stvarnu učestalost.

Podaci iz placebom kontroliranog ispitivanja nisu bili dostupni. Kada je incidencija bila izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, bazirana je na podacima vezanim za lijek (procijenjeno od ispitivača). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave povezane s liječenjem, sve kategorije, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava (MeDRA), učestalosti pojavljivanja i stupnju ozbiljnosti. Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	prekomjerni rast <i>Candida</i>		prekomjerni rast <i>Clostridioides difficile</i>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija	pozitivan Coombsov test, trombocitopenija, leukopenija (ponekad značajna)	hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			vrućica uzrokovana lijekom, serumska bolest, anafilaksija, Jarisch-Herxheimerova reakcija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica		
Srčani poremećaji			Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina, bolovi u abdomenu	povraćanje	pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji jetre i žuči	prolazni porast razine jetrenih enzima		žutica (uglavnom kolestatska), hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kožni osip	urtikarija, svrbež, multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

			(egzantemska nekroliza) (vidjeti <i>Poremećaji imunološkog sustava</i>), angioedem, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
--	--	--	--

Opis određenih nuspojava

Cefalosporini se, kao klasa lijekova, mogu vezati na površinu membrane eritrocita i reagirati s protutijelima usmjerenima protiv lijeka, što može dovesti do pozitivnih rezultata Coombsovog testa (što može interferirati s križnom probom krvi) i vrlo rijetko do hemolitičke anemije.

Bila su uočena prolazna povišenja razine jetrenih enzima u serumu, a što je obično reverzibilno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cefuroksimaksetila u djece u skladu je sa sigurnosnim profilom u odraslih.

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

Predoziranje može dovesti do neuroloških posljedica uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja mogu se pojaviti ukoliko u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega doza nije odgovarajuće smanjena (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Razine cefuroksima u serumu mogu se smanjiti hemodijalizom i peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu; cefalosporini II. generacije, ATK oznaka: J01DC02.

Mehanizam djelovanja

Cefuroksimaksetil se hidrolizira pomoću enzima esteraze do aktivnog antibiotika cefuroksima. Nakon vezanja na penicilin-vezujuće proteine (engl. *penicilin-binding proteins*, PBP) cefuroksimaksetil inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke. To dovodi do prekida biosinteze stanične stijenke (peptidoglikan), nakon čega slijedi liza i smrt bakterijske stanice.

Mehanizam rezistencije

Do bakterijske rezistencije na cefuroksim može doći zbog jednog ili više sljedećih mehanizama:

- hidrolize betalaktamazama, uključujući (ali ne ograničavajući se na) betalaktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) i AmpC enzime čija se indukcija ili stabilna depresija može pojaviti u nekim aerobnim Gram-negativnim bakterijama
- smanjenje afiniteta penicilin-vezujućih proteina na cefuroksim
- nepropusnosti vanjske membrane što smanjuje dostupnost cefuroksima proteinima koji vežu penicilin u Gram-negativnih bakterija

bakterijske efluks crpke.

Očekuje se da će organizmi koji su razvili rezistenciju na druge injekcijske cefalosporine, biti rezistentni i na cefuroksim.

Ovisno o mehanizmu rezistencije, organizmi koji su razvili otpornost na penicilin mogu pokazati i smanjenu osjetljivost ili rezistentnost na cefuroksim.

Granične vrijednosti za cefuroksimaksetil

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) definirane od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing verzija 13, važeća od 01.01.2023*) su navedene dolje:

Mikroorganizmi	Granične vrijednosti (mg/l)	
	<u>S</u> ≤	<u>R</u> >
<i>Enterobacterales</i> ^{1,2}	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	opaska ³	opaska ³
<i>Streptococcus</i> skupina A, B, C i G	opaska ⁴	opaska ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1

¹ granične vrijednosti cefalosporina za *Enterobacterales* će prepoznati sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i plazmidom posredovan AmpC). Neki izolati koji proizvode betalaktamaze osjetljivi su na cefalosporine 3. i 4. generacije s ovim graničnim vrijednostima i treba ih prijaviti kao testirane, tj. prisutnost ili izostanak ESBL-a samo po sebi ne utječe na kategorizaciju osjetljivosti. Detekcija i karakterizacija ESBL-a preporučuje se u svrhu javnog zdravlja i kontrole infekcije.

² samo nekomplikirane urinarne infekcije *E. coli*, *Klebsiella* spp. (osim *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. i *P. mirabilis*.

³ osjetljivost stafilokoka na cefalosporine definirana je prema osjetljivosti na cefoksitin, osim za ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, cefiksim, ceftibuten i ceftolozan-tazobaktam koji nemaju granične vrijednosti i koji se ne smiju koristiti za stafilokokne infekcije. Za sredstva koja se daju oralno, potrebno je paziti da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Ako su cefotaksim i ceftriakson prijavljeni za stafilokoke osjetljive na meticilin, treba ih prijaviti kao "Osjetljivo, povećana izloženost" (I). Neki *S. aureus* osjetljivi na meticilin osjetljivi su i na ceftarolin ili ceftobiprol.

⁴ osjetljivost skupina streptokoka A, B, C i G na cefalosporine zaključuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

S=osjetljiv uz standardno doziranje, R=rezistentan

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati ovisno o geografskom položaju i tijekom vremena za određenu vrstu te su lokalne informacije o rezistenciji poželjne, pogotovo pri liječenju teških infekcija. Prema potrebi, ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist cefuroksimaksetila barem u nekim oblicima infekcija upitna, potrebno je potražiti savjet stručnjaka.

Cefuroksim je obično aktivan prema sljedećim mikroorganizmima *in vitro*.

Uobičajeno osjetljive vrste
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)* <i>Koagulaza negativni stafilokok</i> (osjetljiv na meticilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirohete:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Mikroorganizmi čija stečena rezistencija može biti problem
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (osim <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</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.
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Ostali:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

* svi *S. Aureus* rezistentni na meticilin su rezistentni na cefuroksim.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene cefuroksimaksetil se dobro apsorbira u probavnom sustavu i brzo hidrolizira u sluznici crijeva i krvi te kao cefuroksim ulazi u cirkulaciju. Optimalna apsorpcija se postiže ako se lijek uzima ubrzo nakon jela.

Nakon primjene cefuroksimaksetil tableta vršne koncentracije u serumu (2,1 µg/ml za dozu od 125 mg, 4,1 µg/ml za dozu od 250 mg, 7,0 µg/ml za dozu od 500 mg i 13,6 µg/ml za dozu od 1000 mg) se javljaju približno 2 do 3 sata nakon uzimanja lijeka s hranom. Stupanj apsorpcije cefuroksima iz suspenzije smanjen je u usporedbi s tabletama, što kasnije dovodi do smanjenih vrijednosti vršnih koncentracija u serumu i smanjene sistemske bioraspoloživosti (4 do 17% manje).

Cefuroksimaksetil u obliku oralne suspenzije nije bio bioekvivalentan s cefuroksimaksetilom u obliku tableta u ispitivanju na zdravim odraslim osobama i stoga doziranje nije zamjenjivo na osnovi miligram-za-miligram (vidjeti dio 4.2.).

Farmakokinetika cefuroksima je linearna za oralno doziranje u rasponu od 125 do 1000 mg.

Nije došlo do akumulacije cefuroksima nakon ponovljenih oralnih doza od 250 do 500 mg.

Distribucija

Vezanje na proteine iznosi od 33 do 50% ovisno o korištenoj metodologiji. U 12 zdravih dobrovoljaca nakon jedne doze od 500 mg cefuroksimaksetila u obliku tableta, prividni volumen distribucije je bio 50 L (CV%=28%). Koncentracije cefuroksima više od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, sinusnim tkivima, sluznici bronha, kostima, pleuralnoj tekućini, zglobnoj tekućini, sinovijalnoj tekućini, intersticijskoj tekućini, žuči, sputumu i tekućini prednje očne sobice.

Cefuroksim prolazi kroz krvno-moždanu barijeru kod upale moždanih ovojnica.

Biotransformacija

Cefuroksim se ne metabolizira.

Eliminacija

Poluvrijeme u serumu iznosi između 1 i 1,5 sata. Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Renalni klirens je u rasponu od 125 do 148 ml/min/1,73 m³.

Posebne skupine bolesnika

Spol

Nisu primijećene razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena.

Stariji

Nisu potrebne posebne mjere opreza u starijih bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega pri dozama do normalnog maksimuma od 1 g na dan. Vjerojatnije je da će stariji bolesnici imati smanjenu bubrežnu funkciju, zbog toga je dozu potrebno prilagoditi prema bubrežnoj funkciji u starijih (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

U starije dojenčadi (dob > 3 mjeseca) i djece, farmakokinetika je slična onoj uočenoj u odraslih.

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni cefuroksimaksetila u djece mlađe od 3 mjeseca.

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost cefuroksimaksetila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije utvrđena. Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Stoga, kao i kod svih takvih antibiotika za bolesnike s izrazitim oštećenjem funkcije bubrega (tj. ClCr < 30 ml/minuti) preporučuje se da se doze cefuroksima smanje kako bi se nadoknadilo njegovo sporije izlučivanje (vidjeti dio 4.2.). Cefuroksim se učinkovito uklanja dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, očekuje se da prisutnost poremećaja funkcije jetre ne utječe na farmakokinetiku cefuroksima.

PK/PD odnos

Postotak intervala doziranja (%T) unutar kojeg koncentracija slobodnog lijeka ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) cefuroksima za pojedinačnu ciljnu vrstu patogena (tj. %T > MIC) pokazao se za cefalosporine kao najvažniji farmakokinetički/farmakodinamički indeks koji korelira s djelotvornosti *in vivo*.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti, međutim nema dokaza koji bi ukazivao na karcinogeni potencijal.

Aktivnost gamaglutamil transpeptidaze u urinu štakora inhibirana je raznim cefalosporinima, međutim razina inhibicije sa cefalosporinom je niža. Ovo može biti značajno zbog interferencije s nalazima kliničkih laboratorijskih testova u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
biljno ulje hidrogenirano

Ovojnica:

hipromeloza
propilenglikol
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
Opaspray White M-1-7120 (hipromeloza 5 cP, natrijev benzoat (E211), titanijev dioksid (E171)).

6.2. Inkompatibilnosti

Tijekom terapije cefalosporinima zabilježen je pozitivan rezultat Coombsovog testa - ovaj fenomen može interferirati s određivanjem krvnih grupa.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (2x5) filmom obloženih tableta u blisteru (PA/Al/PVC//Al), u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

HR-H-396453646

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. siječnja 2026.