

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

FUREXA 750 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

FUREXA 1,5 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Furexa 750 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Jedna bočica sadrži 750 mg cefuroksima u obliku cefuroksimnatrija. Tvar s poznatim učinkom: svaka bočica sadrži 40,7 mg (1,8 mmol) natrija.

Furexa 1,5 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Jedna bočica sadrži 1,5 g cefuroksima u obliku cefuroksimnatrija. Tvar s poznatim učinkom: svaka bočica sadrži 81,3 mg (3,5 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Furexa 750 mg

prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Furexa 1,5 g

prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Bijeli ili gotovo bijeli sterilni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Furexa je indicirana za liječenje niže navedenih infekcija u odraslih i djece, uključujući novorođenčad (od rođenja) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- izvanbolnički stečena pneumonija;
- akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa;
- komplicirane infekcije urinarnog trakta uključujući pijelonefritis;
- infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel, infekcije rana;
- intra-abdominalne infekcije (vidjeti dio 4.4);
- profilaksa infekcija kod kirurških gastrointestinalnih (uključujući onih na jednjaku), kardiovaskularnih, ortopedskih i ginekoloških zahvata (uključujući carski rez).

Kod liječenja i prevencije infekcija kod kojih je vjerojatno da će se susresti anaerobni uzročnici, preporučuje se primijeniti Furexu u kombinaciji s nekim drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablica 1. Odrasli i djeca tjelesne težine ≥ 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, infekcije rana	
Intra-abdominalne infekcije	
Komplicirane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis	1,5 g svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Teške infekcije	750 mg svakih 6 sati (intravenski) 1,5 g svakih 8 sati (intravenski)
Kirurška profilaksa pri gastrointestinalnim, ortopedskim, te ginekološkim zahvatima (uključujući carski rez)	1,5 g tijekom uvođenja u anesteziju. Po potrebi se mogu dati još dvije doze od 750 mg (intramuskularno) nakon 8 sati odnosno 16 sati.
Kirurška profilaksa kod kardiovaskularnih i ezofagealnih zahvata	1,5 g tijekom uvođenja u anesteziju, a zatim se u sljedećih 24 sata daju 750 mg (intramuskularno) svakih 8 sati.

Tablica 2. Djeca tjelesne težine < 40 kg

	Novorođenčad starija od tri tjedna, dojenčad i djeca tjelesne težine < 40 kg	Novorođenčad (od rođenja do 3 tjedna starosti)
Izvanbolnički stečena pneumonija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) podijeljeno u 3 ili 4 pojedinačne doze; za većinu infekcija odgovarajuća doza je 60 mg/kg/dan	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, infekcije rana		
Intra-abdominalne infekcije		

Oštećenje funkcije bubrega

Cefuroksim se prvenstveno izlučuje putem bubrega. Stoga se, kao i kod ostalih antibiotika koji se izlučuju putem bubrega, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega preporučuje smanjiti dozu da bi se kompenziralo sporije izlučivanje cefuroksima.

Tablica 3. Preporučene doze Furexe za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega

Klirens kreatinina	$t_{1/2}$ (sati)	Doza (mg)
> 20 ml/min/ $1,73$ m ²	1,7 – 2,6	Nije potrebno 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
Bolesnici na hemodijalizi	3,75	Na kraju svake dijalize potrebno je primijeniti dodatnu dozu od 750 mg intramuskularno ili intravenski; osim parenteralne primjene cefuroksimnatrij se može primijeniti dodavanjem tekućini za peritonejsku dijalizu (obično 250 mg na svakih 2 L tekućine za dijalizu)
Bolesnici sa zatajenjem bubrega koji su na kontinuiranoj	7,9 - 12,6 (CAVH)	750 mg dva puta dnevno; kod niskoprotočne hemofiltracije potrebno je pridržavati se doze

arteriovenskoj hemodijalizi (eng. <i>Continuous arteriovenous haemodialysis, CAVH</i>) ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji (eng. <i>High-flux haemofiltration, HF</i>) u jedinicama intenzivnog liječenja	1,6 (HF)	koja je preporučena za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega
---	----------	--

Oštećenje funkcije jetre

Cefuroksim se prvenstveno eliminira putem bubrega. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ne očekuje se promjena u farmakokinetici cefuroksima.

Način primjene

Furexa se treba primijeniti putem intravenske injekcije, izravno u venu ili u cjevčicu infuzijskog seta u trajanju od 3 - 5 minuta, putem intravenske infuzije u trajanju od 30 – 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 1,5 g potrebno je primijeniti intravenski. Furexa prašak za otopinu za injekciju ili infuziju je bijeli ili gotovo bijeli sterilni prašak od kojeg se dodavanjem odgovarajuće količine vode dobiva homogena suspenzija za intramuskularnu primjenu bez vidljivih čestica ili svijetlo žućkasta bistra otopina za intravensku primjenu bez vidljivih ostataka neotopljenog praška.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Cefuroksim je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na cefalosporinske antibiotike. Cefuroksim je kontraindiciran u bolesnika koji imaju u anamnezi tešku reakciju preosjetljivosti (npr. anafilaktičku reakciju) na bilo koji beta-laktamski antibiotik (penicilini, monobaktami, karbapenemi).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su teške 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, primjena cefuroksima mora se odmah prekinuti i hitno se moraju poduzeti odgovarajuće mjere liječenja.

Prije početka liječenja, potrebno je utvrditi ima li bolesnik u povijesti bolesti teške reakcije preosjetljivosti na cefuroksim, na ostale cefalosporine ili na bilo koje druge beta-laktamske antibiotike. Potreban je oprez kada se cefuroksim primjenjuje u 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 s potentnim diureticima ili aminoglikozidima

Nužan je oprez kada se primjenjuju visoke doze cefalosporinskih antibiotika u bolesnika koji istodobno uzimaju potentne diuretike (npr. furosemid) ili aminoglikozide, jer su pri primjeni takvih kombinacija zabilježeni slučajevi oštećenja funkcije bubrega. U tih i starijih bolesnika, kao i u bolesnika s već poznatim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.2).

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Uporaba cefuroksima može rezultirati prekomjernim rastom *Candidae*. Dugotrajna primjena može isto tako dovesti do prekomjernog rasta ostalih neosjetljivih mikroorganizama (npr. enterokoki, *Clostridium difficile*), što će možda zahtijevati prekid liječenja cefuroksimom (vidjeti dio 4.8).

Tijekom primjene cefuroksima prijavljeni su slučajevi pseudomembranoznog kolitisa povezanog s primjenom antibiotika, a koji po težini može varirati od blagog do životno ugrožavajućeg. Stoga je važno razmotriti mogući kolitis u bolesnika koji dobiju proljev tijekom ili nakon primjene cefuroksima (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja cefuroksimom i primjenu specifičnog lijeka protiv *Clostridium difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Intra-abdominalne infekcije

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

Intrakameralna primjena i poremećaji oka

Lijek Furexa 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 rezultata Coombsova testa u bolesnika liječenih cefuroksimom može interferirati s testovima križne probe krvi (vidjeti dio 4.8).

Može doći do blage interferencije s metodama na temelju redukcije bakra (Benedictova, Fehlingova, Clinitest). Međutim, to ne bi trebalo dovesti do lažno pozitivnih rezultata, kao što se to događa pri primjeni nekih drugih cefalosporina.

Budući da se mogu pojaviti lažno negativni rezultati fericijanid testa, preporučuje se koristiti metode s glukoza-oksidadom ili heksokinazom za određivanje razine glukoze u krvi/plazmi u bolesnika koji dobivaju cefuroksimnatrij.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Furexa sadrži natrij. To je potrebno uzeti u obzir u bolesnika koji su na prehrani s ograničenim unosom soli.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cefuroksim se izlučuje putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Ne preporučuje se istodobna primjena s probenicidom, jer probenicid produljuje ekskreciju antibiotika i uzrokuje povišenje vršnih serumskih razina.

Potencijalno nefrotoksični lijekovi i diuretici Henleove petlje

Nužan je oprez pri primjeni visokih doza cefalosporina u 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

Određivanje razine glukoze u krvi/plazmi: Vidjeti dio 4.4.

Istodobna primjena s oralnim antikoagulansima može dovesti do povećanja INR-a (eng. *International Normalised Ratio*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni cefuroksima u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Furexa se smije propisivati trudnicama samo ako korist od liječenja cefuroksimom nadmašuje rizik od njegove primjene.

Cefuroksim prolazi kroz posteljicu i postiže terapijske razine u amnionskoj tekućini i krvi iz pupkovine nakon intramuskularne ili intravenske primjene u trudnica.

Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Pri primjeni terapijskih doza lijeka Furexa u dojilja ne očekuju se nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Ipak, ne može se isključiti rizik od pojave proljeva i gljivičnih infekcija sluznica. Odluka o prekidu dojenja ili o prekidu terapije cefuroksimom se mora donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o učincima cefuroksima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na temelju poznatih nuspojava, nije vjerojatno da će cefuroksim utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su neutropenija, eozinofilija, prolazni porast vrijednosti jetrenih enzima ili bilirubina, osobito u bolesnika s već postojećom bolesti jetre, ali nema dokaza o oštećenju jetre, te reakcije na mjestu injiciranja.

Kategorije učestalosti, prikazane niže, predstavljaju procjenu, jer za većinu nuspojava odgovarajući podaci za izračun incidencije nisu dostupni. Dodatno, incidencija nuspojava povezanih s cefuroksimnatrijem može varirati ovisno o indikaciji.

Podaci iz kliničkih ispitivanja su korišteni kako bi se ustanovila učestalost vrlo čestih do rijetkih nuspojava. Kategorije dodijeljene ostalim nuspojavama (tj. onima koje se pojavljuju u $< 1/10000$ bolesnika) su većinom utvrđene koristeći podatke prikupljene nakon stavljanja lijeka u promet, i odnose se na stopu prijavljivanja više nego na stvarnu učestalost.

Nuspojave su razvrstane po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, po učestalosti pojavljivanja i stupnju težine. Učestalost je definirana na sljedeći način: 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
<u>Infekcije i infestacije</u>			prekomjerni rast <i>Candida</i> i prekomjerni rast <i>Clostridium difficile</i>
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	neutropenija, eozinofilija, snižena koncentracija hemoglobina	leukopenija, pozitivan Coombsov test	trombocitopenija, hemolitička anemija
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>			vrućica uzrokovana lijekom, intersticijski nefritis, anafilaksija, kutani vaskulitis
<u>Srčani poremećaji</u>			Kounisov sindrom
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		gastrointestinalni poremećaji	pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima	prolazno povećanje vrijednosti bilirubina	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		osip kože, urtikarija i pruritus	erythema multiforme, toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom, angioneurotski edem, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>			povišene vrijednosti serumskog kreatinina, povišene vrijednosti urea-dušika (BUN) u krvi i smanjen klirens kreatinina (vidjeti dio 4.4)
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	reakcije na mjestu primjene injekcije koje mogu uključivati bol i tromboflebitis		
<p><i>Opis odabranih nuspojava</i></p> <p>Cefalosporini kao skupina lijekova imaju tendenciju apsorpcije na površinu membrane eritrocita i reagiranjem s protutijelima usmjerenim protiv lijeka dovode do pozitivnog Coombsovog testa (koji može interferirati s testom križne probe krvi) i vrlo rijetko hemolitičke anemije.</p> <p>Zabilježeno je prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima ili bilirubina u serumu koje je obično reverzibilno.</p> <p>Bol na mjestu intramuskularne injekcije vjerojatnija je kod primjene većih doza lijeka. Međutim, malo je vjerojatno da će to biti razlog za prekid liječenja.</p>			

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cefuroksimnatrija u djece je u skladu s 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 u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ako doza nije prilagođena na odgovarajući način (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Razine cefuroksima u serumu mogu se smanjiti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; cefalosporini II. generacije

ATK oznaka: J01DC02

Mehanizam djelovanja

Cefuroksim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke vežući se na proteine koji vežu penicilin (PBP). Time se prekida biosinteza stanične stijenke (sinteza peptidoglikana), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice.

Mehanizam rezistencije

Za rezistenciju bakterija na cefuroksim mogu biti odgovorni jedan ili više od sljedećih mehanizama:

- hidroliza posredovana beta-laktamazama uključujući (ali nije ograničeno na) beta-laktamaze proširenog spektra (eng. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) i Amp-C enzime čija je indukcija ili stabilna derepresija moguća u nekih aerobnih gram-negativnih bakterijskih vrsta,
- smanjen afinitet penicilin-vežućih proteina za cefuroksim,
- nepropusnost vanjske membrane, koja ograničava pristup cefuroksima penicilin-vežućim proteinima u gram-negativnih bakterija,
- izbacivanje lijeka iz bakterijske stanice aktivnim prijenosom (bakterijske efluks pumpe).

Za mikroorganizme sa stečenom rezistencijom na druge cefalosporine za parenteralnu uporabu očekuje se da će biti rezistentni i na cefuroksim. Ovisno o mehanizmu rezistencije, organizmi sa stečenom otpornošću na penicilin mogu pokazati smanjenu osjetljivost ili otpornost na cefuroksim.

Grafične vrijednosti cefuroksimnatrija:

Niže su navedene grafične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) koje je odredilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobike (EUCAST):

Mikroorganizam	Grafične vrijednosti (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fusnota ³	Fusnota ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C i G	Fusnota ⁴	Fusnota ⁴
<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 specifične za određenu vrstu ⁵	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Grafične vrijednosti za cefalosporine za *Enterobacteriaceae* pokrivaju sve klinički važne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i plazmidima posredovanih AmpC). Neki sojevi koji stvaraju beta-laktamaze su osjetljivi ili umjereno osjetljivi na cefalosporine 3. i 4. generacije u tim grafičnim

vrijednostima i trebaju se prijaviti kada se otkriju, odnosno prisutnost ili odsutnost ESBL-a ne utječe sama po sebi na kategorizaciju osjetljivosti. U mnogim područjima, preporučuje se ili je obvezna detekcija i karakterizacija ESBL-a radi kontrole infekcija.

² Granične vrijednosti za cefuroksim odnose se na dozu od 1,5 g x 3 i samo na *E. coli*, *P. mirabilis* i *Klebsiella spp.*

³ Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine definirana je prema podacima o osjetljivosti na meticilin, ali se ne odnosi na ceftazidim, cefiksim i ceftibuten, za koji ne postoje granične vrijednosti i koji se ne trebaju koristiti za liječenje stafilokoknih infekcija.

⁴ Osjetljivost beta-hemolitičkih streptokoka grupe A, B, C i G definirana je prema podacima o osjetljivosti na benzilpenicilin.

⁵ Granične vrijednosti odnose se na dnevnu dozu od 750 mg x 3 primijenjenu intravenski i na visoke doze od najmanje 1,5 g x 3.

S=osjetljiv, R=rezistentan

Mikrobiološka osjetljivost:

Prevalencija stečene rezistencije pojedinih vrsta bakterija može varirati ovisno o geografskom području i tijekom vremena, pa poželjno je uzeti u obzir lokalne podatke o prevalenciji rezistencije, osobito pri liječenju 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
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)\$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupa <i>viridans</i>)
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter spp.</i> osim <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> osim <i>E. aerogenes</i> i <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> osim <i>P. penneri</i> i <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter spp.</i>

Burkholderia cepacia
Campylobacter spp.
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Proteus penneri
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Gram-pozitivni anaerobi:

Clostridium difficile

Gram-negativni anaerobi:

Bacteroides fragilis

Ostale vrste:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

§Svi meticilin-rezistentni sojevi *S. aureusa* rezistentni su i na cefuroksim.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne injekcije (i.m.) cefuroksima u zdravih dobrovoljaca, srednje vršne serumске koncentracije bile su u rasponu od 27 do 35 µg/ml za dozu od 750 mg i od 33 do 40 µg/ml za dozu od 1000 mg, a postignute su unutar 30 - 60 minuta nakon primjene. Nakon intravenske primjene (i.v.) doza od 750 i 1500 mg, razina serumskih koncentracija iznosila je približno 50 odnosno 100 µg/ml, nakon 15 minuta.

Čini se da AUC i C_{max} rastu linearno s povećanjem doze iznad raspona pojedinačne doze od 250 do 1000 mg nakon i.m. i i.v. primjene. Ne postoje dokazi da se cefuroksim akumulira u serumu zdravih dobrovoljaca nakon ponavljane intravenske primjene cefuroksima u dozi od 1500 mg svakih 8 sati.

Distribucija

Vežanje na proteine u plazmi iznosi 33-50% ovisno o korištenoj metodi ispitivanja. Prosječni volumen distribucije kreće se u rasponu od 9,3 to 15,8 L/1,73 m² nakon i.m. ili i.v. primjene u rasponu doza od 250 do 1000 mg. Koncentracije cefuroksima više od minimalne inhibitorne razine za većinu patogena mogu se postići u tonzilama, sinusima, sluznici bronha, kostima, pleuralnoj tekućini, zglobnoj tekućini, sinovijalnoj tekućini, intersticijskoj tekućini, žuči, sputumu i u očnoj vodici. Cefuroksim prolazi krvno-moždanu barijeru kada su moždane ovojnice upaljene.

Biotransformacija

Cefuroksim se ne metabolizira.

Eliminacija

Cefuroksim se izlučuje putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Poluvrijeme eliminacije iz seruma nakon intramuskularne ili intravenske injekcije iznosi približno 70 minuta. Unutar 24 sata nakon primjene cefuroksim se gotovo u potpunosti (85 do 90%) izlučuje u mokraći u nepromijenjenom obliku. Veći dio cefuroksima izlučuje se unutar prvih 6 sati. Prosječni renalni klirens kreće se u rasponu od 114 do 170 ml/min/1,73 m² nakon i.m. ili i.v. primjene u rasponu doza od 250 do 1000 mg.

Posebne skupine bolesnika

Spol

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

Stariji bolesnici

Nakon i.m. ili i.v. primjene, apsorpcija, distribucija i izlučivanje cefuroksima u starijih bolesnika bili su slični onima u mlađih bolesnika s ekvivalentnom renalnom funkcijom. S obzirom na to da je vjerojatno da će stariji bolesnici imati smanjenu funkciju bubrega, potreban je oprez pri izboru doze cefuroksima, a može biti od koristi i praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Pokazalo se je da je serumsko poluvrijeme cefuroksima znatno produljeno u novorođenčadi ovisno o gestacijskoj dobi. Međutim, u novorođenčadi starijoj od 3 tjedna i djece, serumsko poluvrijeme od 60 do 90 minuta je slično onom zabilježenom i u odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega

Cefuroksim se prvenstveno izlučuje putem bubrega. Kao i kod svih takvih antibiotika, u bolesnika sa znatno oštećenom funkcijom bubrega (odnosno klirens kreatinina manji od 20 ml/min.) preporučuje se smanjiti dozu cefuroksima kako bi se kompenziralo njegovo smanjeno izlučivanje (vidjeti dio 4.2). Cefuroksim se učinkovito uklanja hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

S obzirom na to da se cefuroksim prvenstveno eliminira putem bubrega, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre imati učinak na farmakokinetiku cefuroksima.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Za cefalosporine se pokazalo da je najvažniji farmakokinetički/farmakodinamički indeks koji korelira s njihovom *in vivo* djelotvornošću, postotak doznog intervala (% T) u kojem je koncentracija nevezanog lijeka veća od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za pojedinu ciljnu bakterijsku vrstu (odnosno %T>MIK).

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, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, međutim, nema podataka koji bi ukazivali na kancerogeni potencijal.

Razni cefalosporini inhibiraju aktivnost gama glutamil transpeptidaze u urinu štakora, međutim razina inhibicije je manja s cefuroksimom. Ovo je značajno zbog mogućeg interferiranja s laboratorijskim nalazima u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Otopine koje sadrže cefuroksim ne smiju se miješati ili dodavati otopinama koje sadrže neke druge sastojke osim s onima koje su navedene (vidjeti dio 6.6).

pH vrijednost 2,74% w/v otopine za injekciju natrijeva bikarbonata BP značajno utječe na boju otopine te se stoga ta otopina ne preporučuje za otapanje cefuroksim praška. Ipak, ukoliko je potrebno, za bolesnike koji primaju injekcije natrijeva bikarbonata putem infuzije, cefuroksim prašak za injekciju može se dati kroz cjevčicu infuzije.

Cefuroksim se ne smije miješati u injekciji s aminoglikozidnim antibioticima.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Potvrđena je fizikalno-kemijska stabilnost otopine na temperaturi do 25°C tijekom 8 sati ako je rekonstitucija napravljena s vodom za injekcije te tijekom 12 sati ako je rekonstitucija napravljena s otopinom za infuziju.

Dodatno je potvrđena fizikalno-kemijska stabilnost rekonstituirane otopine na temperaturi 2-8°C tijekom 48 sati.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika, pri čemu se u pravilu ne smije čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako nije pripremljena u kontroliranim aseptičnim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

FUREXA 750 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
5 ili 10 staklenih bočica s bijelim ili gotovo bijelim sterilnim praškom s gumenim čepom i aluminijskom zaštitnom kapičicom (*flip-off*), u kutiji.

FUREXA 1,5 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
5 ili 10 staklenih bočica s bijelim ili gotovo bijelim sterilnim praškom s gumenim čepom i aluminijskom zaštitnom kapičicom (*flip-off*), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Samo za pojedinačnu primjenu, neiskorišteni sadržaj treba baciti!
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu otopine

Furexa prašak za otopinu za injekciju ili infuziju je bijeli ili gotovo bijeli sterilni prašak od kojeg se dodavanjem odgovarajuće količine vode za injekcije dobiva homogena suspenzija za intramuskularnu primjenu bez vidljivih čestica ili svijetlo žućkasta bistra otopina za intravensku primjenu bez vidljivih ostataka neotopljenog praška.

Tablica 4

Dodatne informacije o količinama i koncentracijama otopine cefuroksima, koje mogu biti korisne kada su potrebne frakcijske doze.

Dodatni volumeni i koncentracije otopina koji mogu biti korisni kada su potrebne frakcijske doze				
<u>Sadržaj cefuroksima u bočici</u>	<u>Način primjene</u>	<u>Oblik lijeka nakon razrjeđivanja</u>	<u>Količina vode za injekcije koja se treba dodati (ml)</u>	<u>Približna koncentracija cefuroksima u pripremljenoj otopini (mg/ml)**</u>
<i>750 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju</i>				
750 mg	intramuskularno	suspenzija	3 ml	216
	intravenski bolus	otopina	najmanje 6 ml	116
	intravenska infuzija	otopina	najmanje 6 ml	116
<i>1,5 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju</i>				
1,5 g	intramuskularno	suspenzija	6 ml	216
	intravenski bolus	otopina	najmanje 15ml	94
	intravenska infuzija	otopina	15 ml*	94

* Pripremljenu otopinu potrebno je dodati u 50 ili 100 ml kompatibilne infuzijske tekućine (vidjeti informacije o kompatibilnosti niže 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

Rekonstituirane otopine mogu se razrijediti sa:

- 10% otopinom glukoze
- 0.9% otopinom natrijeva klorida
- M/6 otopinom natrijeva laktata
- Ringerovom otopinom
- Ringerovom otopinom s laktatom

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

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

FUREXA 750 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju: HR-H-065732603

FUREXA 1,5 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju: HR-H-268330133

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. srpnja 2011.
Datum posljednje obnove: 22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. svibnja 2023.