

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zinnat 125 mg/5 ml granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml suspenzije sadrži 125 mg cefuroksima (u obliku 150 mg cefuroksimaksetila).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Sadrži 0,021 g aspartama (E951) u dozi od 5 ml

Sadrži 3,1 g saharoze u dozi od 5 ml

Sadrži 6 mg propilenglikola (E1520) u dozi od 5 ml

Sadrži 4,5 mg benzilnog alkohola (E1519) u dozi od 5 ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.

Bijele do gotovo bijele slobodne granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zinnat je indiciran u liječenju sljedećih infekcija kod odraslih i djece starije od 3 mjeseca (vidjeti dio 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 rane Lymeove 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 varirati 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
Nekomplicirana infekcija kože i mekih tkiva	250 mg dva puta na dan
Lymeova bolest	500 mg dva puta na dan tijekom 14 dana (može varirati od 10-21 dan)

Tablica 2: Djeca (<40 kg) (također vidjeti Tablicu 3 i 4)

Indikacija	Doziranje
Akutni tonzilitis i faringitis	10 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Akutni otitis media	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Akutni bakterijski sinusitis	10 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Cistitis	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Pijelonefritis	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan kroz 10 do 14 dana
Nekomplicirana infekcija kože i mekih tkiva	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Lymeova bolest	15 mg/kg/dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan kroz 14 dana (10 do 21 dan)

Nema podataka o primjeni lijeka Zinnat u djece mlađe od 3 mjeseca.

Doziranje treba prilagoditi tjelesnoj težini dojenčadi (u dobi od 3 mjeseca) i djeci s tjelesnom težinom manjom od 40 kg.

Cefuroksimaksetil tablete i cefuroksimaksetil granule za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentne i nisu zamjenjive na miligram-za-miligram bazi (vidjeti dio 5.2)

U dojenčadi (starije od 3 mjeseca) i djece sa tjelesnom težinom manjom od 40 kg, poželjno je prilagoditi dozu prema težini ili dobi djeteta. Doza za dojenčad i djecu od 3 mjeseca do 18 godina starosti iznosi 10 mg/kg dva puta na dan za većinu infekcija, do maksimalno 250 mg na dan. Kod upale srednjeg uha ili težih infekcija preporučena doza je 15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 500 mg na dan.

Sljedeće dvije tablice, podijeljene po dobnim skupinama, služe kao smjernice za primjenu s odmjernim žličicama (5 ml) za oralnu suspenziju 125 mg/5 ml.

Sljedeće dvije tablice, podijeljene prema tjelesnoj težini, služe kao smjernica za pojednostavljenu primjenu, npr. mjernu žličicu (5 ml), za višedoznu suspenziju od 125 mg/5 ml ili 250 mg/5 ml, ako je priložena, i vrećice s jednom dozom od 125 mg ili 250 mg.

Tablica 3: doza od 10 mg/kg za djecu u dobi od 3 mjeseca i stariju i tjelesne težine < 40 kg

raspon težine (kg)	doza (mg) dva puta na dan	volumen rekonstituirane suspenzije po dozi (ml)		broj vrećica po dozi	
		125 mg/5 ml	250 mg/5 ml	125 mg	250 mg
4 do 6	40 do 60	2,5	-	-	-
6 do 12,5	60 do 125	2,5 do 5	-	-	-
12,5 do 25	125 do 250	5 do 10	2,5 do 5	1 do 2	-
teži od 25	250	10	5	2	1

Tablica 4: doza od 15 mg/kg za djecu u dobi od 3 mjeseca i stariju i tjelesne težine < 40 kg

raspon težine (kg)	doza (mg) dva puta na dan	volumen rekonstituirane suspenzije po dozi (ml)		broj vrećica po dozi	
		125 mg/5 ml	250 mg/5 ml	125 mg	250 mg
4 do 6	60 do 90	2,5 do 5	-	-	-
6 do 12	90 do 180	5 do 7,5	2,5 do 5	1	-
12 do 16	180 do 240	7,5 do 10	5	2	1
teži od 16	250	10	5	2	1

Kako bi se poboljšala usklađenost i točnost doziranja u vrlo male djece, štrcaljka za doziranje može biti u obliku višedozne bočice.

Ako je potrebno, štrcaljka za doziranje može se koristiti i kod starije djece (pogledajte niže tablice doziranja).

Za doziranje 10 mg/kg koristeći suspenziju od 125 mg/5 ml kod djeteta koje teži "T" kg; potreban ml suspenzije bio bi : $(10 \times T \times 5)/125$

Za doziranje 10 mg/kg koristeći suspenziju 250 mg/5 ml kod djeteta koje teži "T" kg; potreban ml suspenzije: $(10 \times T \times 5)/250$

Neki primjeri doza izračunatih za štrcaljku za doziranje izraženih u ml ili mg na temelju tjelesne težine djeteta u kg navedeni su u tablici u nastavku.

Tablica 5: doza od 10 mg/kg (pedijatrijska štrcaljka za doziranje)

težina djeteta (kg)	doza (mg) dva puta na dan	Volumen rekonstituirane suspenzije po dozi (ml)	
		125 mg/5 ml dva puta na dan	250 mg/5 ml dva puta na dan
4	40	1,6	0,8
6	60	2,4	1,2
8	80	3,2	1,6
10	100	4,0	2,0
12	120	4,8	2,4
14	140	5,6	2,8

Za doziranje 15 mg/kg koristeći suspenziju od 125 mg/5 ml kod djeteta koje teži "T" kg; potreban ml suspenzije bio bi : $(15 \times T \times 5)/125$

Za doziranje 15 mg/kg koristeći suspenziju 250 mg/5 ml kod djeteta koje teži "T" kg; potreban ml suspenzije: $(15 \times T \times 5)/250$

Neki primjeri doza izračunatih za štrcaljku za doziranje izraženih u ml ili mg na temelju tjelesne težine djeteta u kg navedeni su u tablici u nastavku.

Tablica 6: doza od 15 mg/kg (pedijatrijska štrcaljka za doziranje)

težina djeteta (kg)	doza (mg) dva puta na dan	Volumen rekonstituirane suspenzije po dozi (ml)	
		125 mg/5 ml dva puta na dan	250 mg/5 ml dva puta na dan
4	60	2,4	1,2
6	90	3,6	1,8
8	120	4,8	2,4
10	150	6,0	3,0
12	180	7,2	3,6
14	210	8,4	4,2

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost cefuroksimaksetila u bolesnika sa oštećenjem bubrega nije ustanovljena. Cefuroksimaksetil se primarno izlučuje putem bubrega. Kod bolesnika s izrazito oslabljenom funkcijom preporučuje se smanjivanje doze cefuroksima kako bi se nadoknadilo sporije izlučivanje. Cefuroksim se učinkovito uklanja dijalizom.

Tablica 7: Preporučeno doziranje lijeka Zinnat kod oštećenja funkcije bubrega

Klirens kreatinina	T _{1/2} (sati)	Preporučeno doziranje
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4–2,4	nije potrebno prilagođavanje doze (standardna doza od 125 mg do 500 mg dva puta na dan)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	standardna pojedinačna doza svakih 24 sata
<10 mL/min/1,73 m ²	16,8	standardna pojedinačna doza svakih 48 sati
Za vrijeme hemodijalize	2–4	potrebno je dati jednu dodatnu standardnu, individualnu dozu na kraju svake dijalize

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 jetrene funkcije ne utječe na farmakokinetiku cefuroksima.

Način primjene

125 mg/5 ml granule za oralnu suspenziju

Oralna primjena

Cefuroksimaksetil u obliku suspenzije se treba uzeti s hranom radi optimalne apsorpcije.

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

4.3. Kontraindikacije

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

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na cefalosporinske antibiotike.

Anamneza teške preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji oblik betalaktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Potreban je poseban oprez u bolesnika koji su imali alergijsku reakciju 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 teške reakcije 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 je imao ne-tešku preosjetljivost 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

Uočena je Jarisch-Herxheimerova reakcija nakon liječenja Lymeove bolesti cefuroksimaksetilom. Neposredno je uzrokovana baktericidnom aktivnosti cefuroksimaksetila na bakterijskog uzročnika Lymeove bolesti, spirohetu *Borrelia burgdorferi*. Bolesnicima je potrebno objasniti da je to česta i uobičajena samoograničavajuća posljedica antibiotskog liječenja Lymeove bolesti (vidjeti dio 4.8).

Pretjerani rast neosjetljivih mikroorganizama

Kao i kod drugih antibiotika, uporaba cefuroksimaksetila može izazvati pretjerani rast kandidate. Produljena uporaba može dovesti i do prekomjernog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (poput enterokoka i *Clostridium difficile*), što može zahtijevati prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pseudomembranozni kolitis je bio prijavljen kod primjene antibiotika širokog spektra, uključujući cefuroksim i može varirati u težini od blagog do opasnog po život.

Potrebno je uzeti u obzir ovu dijagnozu kod bolesnika koji tijekom ili po završetku liječenja dobiju ozbiljan proljev (vidjeti dio 4.8). Mora se uzeti u obzir prekid liječenja cefuroksimom te primjena specifičnog liječenja za *Clostridiodes 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 može se pojaviti lažno negativni nalaz, pa se za određivanje glukoze u krvi/plazmi u bolesnika koji uzimaju cefuroksimaksetil preporučuje korištenje metode glukoza oksidaze ili glukoza heksokinaze.

Važne informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 0,021 g aspartama (E951) u dozi od 5 ml. Aspartam je izvor fenilalanina te se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s fenilketonurijom.

Ovaj lijek sadrži 3,1 g saharoze u dozi od 5 ml. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom saharoza-izomaltaze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 6 mg propilenglikola (E1520) u dozi od 5 ml.

Ovaj lijek sadrži 4,5 mg benzilnog alkohola (E1519) u dozi od 5 ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Potrebno ga je primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, trudnica ili dojilja zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza). Veliki volumeni benzilnog alkohola trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog rizika od akumulacije. Dodatno, cefuroksimaksetil suspenzija se ne bi smjela primjenjivati dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine) zbog rizika od akumulacije.

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 njegovom bioraspoloživosti nakon uzimanja na prazan želudac i skloni su poništiti utjecaj 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 krivulje serumske koncentracije u ovisnosti o vremenu 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. Zinnat se treba 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 pojave proljeva i gljivične infekcije sluznica. Zbog tih pojava dojenje će možda biti potrebno prekinuti. Treba uzeti u obzir i moguću pojavu senzitivizacije. Cefuroksimaksetil se može primjenjivati za vrijeme dojenja samo nakon procjene koristi i rizika od strane nadležnog liječnika.

Plodnost

Nema podataka o učincima cefuroksimaksetila na plodnost u ljudi. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazala učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja 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 radu sa strojevima.

4.8. Nuspojave

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

S obzirom da odgovarajući podaci za većinu reakcija (npr. iz placebom kontroliranih ispitivanja) nisu dostupni da bi se izračunala učestalost, pripisana učestalost dolje navedenim nuspojavama je procijenjena. Također, učestalost nuspojava povezanih s cefuroksimaksetilom može varirati prema indikacijama.

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

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

Nuspojave povezane s liječenjem, svih kategorija, navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, 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 procijeniti iz raspoloživih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Nepoznato
<u>Infekcije i infestacije</u>	prekomjeran rast <i>Candidae</i>		prekomjeran rast <i>Clostridiodes difficile</i>
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	eozinofilija	Pozitivan Coombsov test, trombocitopenija, leukopenija (ponekad izrazita)	hemolitička anemija
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>			vrućica izazvana lijekom, serumska bolest, anafilaksija, Jarisch-Herxheimerova reakcija
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	glavobolja, omaglica		
<u>Srčani poremećaji</u>			Kounisov sindrom
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	proljevanje, mučnina i bolovi u trbuhu	povraćanje	pseudomembranozni kolitis

<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	prolazni porast razine jetrenih enzima		žutica (pretežno kolestatska), hepatitis
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		osip kože	urtikarija, svrbež, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (egzantemska nekroliza) (<i>vidjeti poremećaje imunološkog sustava</i>), angioedem, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<p><i>Opis određenih nuspojava</i> 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.</p> <p>Bila su uočena prolazna povišenja razine jetrenih enzima, što je obično reverzibilno.</p>			

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cefuroksimaksetila kod djece je konzistentan sa profilom kao 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 ako u bolesnika sa oštećenjem bubrega doza nije odgovarajuće smanjena (vidjeti dijelove 4.2 i 2.4).

Razine cefuroksima u serumu mogu se smanjiti hemodijalizom ili 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 (eng. *penicilin-binding proteins*, PBP) cefuroksim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke. To dovodi do prekida biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), nakon čega obično slijedi liza i smrt bakterijske stanice.

Mehanizam rezistencije

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

- hidroliza betalaktamazama; uključujući (ali ne ograničavajući se na) betalaktamaze proširenog spektra (ESBL) i AmpC enzime čija se indukcija ili stabilna derepresija može pojaviti u nekim aerobnim Gram-negativnim bakterijama
- smanjenja afiniteta penicilin-vezujućih proteina za cefuroksim
- nepropusnost vanjske membrane, što smanjuje dostupnost cefuroksima penicilin-vezujućim proteinima Gram-negativnih bakterija
- bakterijskih efluksnih crpki

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 peniciline mogu pokazati i smanjenu osjetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

Grafične vrijednosti za cefuroksimaksetil

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) definirane od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST, engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing verzija 13, važeća od 01.01.2023) su navedene dolje:

Mikroorganizmi	Grafične vrijednosti (mg/l)	
	S≤	R>
<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>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4

¹ grafične vrijednosti cefalosporina za *Enterobacterales* će prepoznati sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i plazmidom posredovani AmpC). Neki izolati koji proizvode betalaktamaze osjetljivi su na cefalosporine 3. i 4. generacije s ovim grafičnim 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 zaključuje se iz osjetljivosti na cefoksitin, osim na cefiksim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten i ceftolozan-tazobaktam koji nemaju grafične vrijednosti i ne smiju se 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; I=osjetljiv uz povećanu izloženost; R=rezistentan

Mikrobiološka osjetljivost

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

Cefuroksim je obično aktivan protiv sljedećih 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>
Organizmi čija stečena otpornost može biti problematična
<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 otporni organizmi
<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.

*sve *S. aureus* bakterije rezistentne na meticilin su rezistentne i na cefuroksim.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene cefuroksimaksetil se dobro apsorbira u probavnom traktu i brzo hidrolizira u sluznici crijeva i krvi te kao cefuroksim ulazi u cirkulaciju. Apsorpcija je optimalna ako se lijek uzme 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 pojavljuju približno 2 do 3 sata nakon uzimanja lijeka s hranom. Stupanj apsorpcija cefuroksima iz suspenzije je manji u odnosu na onaj nakon uzimanja tableta, što nadalje dovodi do odgođene niže vršne koncentracije u serumu i smanjene sistemske bioraspoloživosti (niže 4 do 17%).

Cefuroksimaksetil u obliku oralne suspenzije nije bio bioekvivalentan cefuroksimaksetilu u obliku tableta kada se ispitivao u zdravih odraslih ispitanika te prema tome 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. Akumulacija se nije pojavila nakon ponovljenih oralnih doza od 250 do 500 mg.

Distribucija

Vežanje 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 bio je 50 l (CV% = 28%). Koncentracije cefuroksima više od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene mogu se postići u tkivu tonzila, sinusima, 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 je 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 muškarca i žena.

Stariji

Nisu potrebne posebne mjere opreza u starijih bolesnika s 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 se doza treba 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 kod 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 nisu utvrđene.

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Stoga, kao i kod svih takvih antibiotika za bolesnike s izrazitim oštećenjem funkcije bubrega (tj. $Cl_{Cr} < 30$ ml/min) potrebno je smanjiti dozu cefuroksima 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.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Postotak intervala doziranja (%T) unutar kojeg koncentracija slobodnog lijeka ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) cefuroksima za pojedinačnu ciljnu vrstu patogena (npr. %T > MIK), pokazao se za cefalosporine kao najvažniji farmakokinetičko/farmakodinamički indeks koji korelira s djelotvornošću *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 kancerogenosti, međutim nema dokaza koji bi ukazivao na kancerogeni potencijal.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

aspartam (E951)
ksantanska guma
acesulfamkalij (E950)
povidon K30
stearatna kiselina
saharoza
aroma Tutti-Frutti (sadrži propilenglikol (E1520) i benzilni alkohol (E1519))
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Tijekom liječenja cefalosporinima zabilježen je pozitivan rezultat Coombsovog testa - ovaj fenomen može interferirati s križnom probom krvi.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti nerekonstituiranog lijeka je 24 mjeseca od datuma proizvodnje.
Rekonstituirana suspenzija može se čuvati do 10 dana u hladnjaku na temperaturi 2-8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Zinnat granule za oralnu suspenziju su suhe, bijele do gotovo bijele granule s aromom Tutti-Frutti. Kada se rekonstituira prema uputama, 5 ml suspenzije sadrži 125 mg cefuroksima (u obliku cefuroksimaksetila).

Smeđa staklena bočica (staklo Ph. Eur. tip III) zatvorena zaštitnom folijom koja sadrži 100 ml 125 mg/5 ml suspenzije.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Upute za uporabu

Zinnat suspenzija priprema se prema priloženoj uputi.

Prije uzimanja lijeka bočicu uvijek snažno protresite.

Rekonstituirana suspenzija može trajati do 10 dana kada se čuva u hladnjaku na temperaturi 2-8°C.

Zinnat suspenzija iz višedoznih bočica može se dodatno razrijediti u hladnim voćnim sokovima ili mliječnim napicima i treba je uzeti odmah.

Treba imati na umu da će vrijeme potrebno za pripremu Zinnat suspenzije prije primjene prve doze trajati više od jednog sata. Ovo uključuje vrijeme potrebno da se suspenzija "slegne" u hladnjaku

Upute za rekonstituiranje suspenzije:

1. Protresite bočicu kako bi se oslobodio sadržaj. Sve granule bi se trebale rastresti u bočici. Skinite zatvarač i zaštitni pokrov bočice. Ako je pokrov oštećen, ili ga nema, vratite proizvod u ljekarnu.
2. Dodajte ukupnu količinu hladne vode navedene na naljepnici ili do linije volumena na dozirnoj čašici (ako je priložena). Ako je voda ranije bila prokuhana, potrebno ju je ohladiti na sobnu temperaturu prije dodavanja. Nemojte miješati Zinnat granule za oralnu suspenziju s vrućim ili toplim tekućinama. Potrebno je koristiti hladnu vodu kako bi se spriječilo da suspenzija postane pregusta.
3. Ulijte ukupnu količinu hladne vode u bočicu. Vratite zatvarač bočice. Ostavite bočicu da odstoji kako bi omogućili da se granule potpuno namoče; to bi trebalo trajati oko jednu minutu.
4. Preokrenite bočicu i snažno protresite (najmanje 15 sekundi) dok se sve granule ne pomiješaju s vodom.
5. Vratite bočicu u uspravan položaj i snažno tresite još najmanje jednu minutu dok se sve granule ne sjedine s vodom.

Rekonstituiranu suspenziju treba cijelo vrijeme držati u hladnjaku na temperaturu između 2-8°C (ne zamrzavati) i pustite da odstoji najmanje jedan sat prije uzimanja prve doze. Rekonstituirana suspenzija može se čuvati do 10 dana u hladnjaku na temperaturi 2-8°C.

Uvijek dobro protresite bočicu prije uzimanja lijeka. Dozirna žličica priložena je za primjenu svake doze.

Rekonstituirana suspenzija ili granule se ne smiju miješati s vrućim tekućinama.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-715978020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. kolovoza 1995.

Datum obnove odobrenja: 19. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.11.2023.