

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CEFUROXIME-BCPP 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

CEFUROXIME-BCPP 1.5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 750 mg ili 1.5 g cefuroksima (što odgovara 789 mg i 1578 g cefuroksim natrija).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem:

Ceforoxime-BCPP sadrži natrij.

Ukupna količina natrija po bočici je kako slijedi:

CEFUROXIME-BCPP	Količina natrija po bočici
750 mg	40,73mg (1,771 mmol)
1.5 mg	81,45 mg (3,54 mmol)

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

- Izvanbolnički stečene pneumonije
- Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa
- Komplikirane infekcije urinarnog sistema, uključujući pijelonefritis
- Infekcije mekih tkiva (celulitis, erizipel, infekcije rana)
- Intraabdominalne infekcije (vidjeti dio 4.4.)
- Profilaksa infekcija kod gastrointestinalnih (uključujući ezofagealne), ortopedskih, kardiovaskularnih i ginekoloških kirurških zahvata (uključujući carski rez).

Potrebno je pridržavati se prihvaćenih smjernica o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

*Tablica 1. Odrasli i djeca tjelesne mase 40 kg ili više*

Indikacija	Doziranje
Stečena pneumonija, akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa	750 mg svakih 8 sati (intravenozno ili intramuskularno)
Infekcije mekih tkiva (celulitis, erizipel, infekcije rana)	
Intra-abdominalne infekcije	
Komplicirane infekcije urinarnog sistema, uključujući pijelonefritis	1.5 g svakih 8 sati (intravenozno ili intramuskularno)
Teške infekcije	750 mg svakih 6 sati (intravenozno) 1.5 g svakih 8 sati (intravenozno)
Profilaksa infekcija kod gastrointestinalnih, ginekoloških (uključujući carski rez) i ortopedskih kirurških zahvata	1.5 g u trenutku uvođenja u anesteziju. Kod produženih operacija, može se dati i dodatnih 750 mg intramuskularno nakon 8 sati, odnosno ponoviti nakon 16 sati od početka zahvata.
Profilaksa infekcija kod kardiovaskularnih i ezofagealnih kirurških zahvata	1.5 g u trenutku uvođenja u anesteziju praćeno sa 750 mg (intramuskularno) svakih 8 sati tokom daljnja 24 sata.

*Tablica 2. Djeca tjelesne mase manje od 40 kg*

Indikacija	Dojenčad > 3 sedmice i djeca < 40 kg	Novorođenčad (od rođenja do 3 sedmice)
Izvanbolnički stečena pneumonija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenozno), u 3 ili 4 podijeljene doze; za većinu infekcija odgovarajuća doza iznosi 60 mg/kg/dan	30 do 100 mg/kg/dan (intravenozno), u 2 ili 3 podijeljene doze (vidjeti dio 5.2.)
Komplicirane infekcije urinarnog sistema, uključujući pijelonefritis		
Infekcije mekih tkiva (celulitis, erizipel, infekcije rana)		
Intraabdominalne infekcije		

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Cefuroksim se izlučuje putem bubrega. Stoga se, kao i kod svih sličnih antibiotika, kod bolesnika sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom preporučuje smanjivanje doze, a radi kompenzacije sporijeg izlučivanja.

*Tablica 3: Preporučene doze kod oštećene funkcije bubrega*

Klirens kreatinina	$t_{1/2}$ (h)	Doza (mg)
>20 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1.7-2.6	Nije potrebno smanjivati standardnu dozu (750 mg do 1.5 g 3-4 puta na dan)
10-20 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	4.3-6.5	750 mg dva puta na dan
< 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	14.8-22.3	750 mg jedanput na dan
Pacijenti na hemodijalizi	3.75	Treba dati dodatnu dozu od 750 mg (i.v. ili i.m.) na kraju svake dijalize; osim parenteralne upotrebe, cefuroksim natrij se može inkorporirati u peritonealnu dijaliznu tečnost (obično 250 mg na svaka 2 litra dijalizne tečnosti)
Pacijenti sa zatajenjem bubrega na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi (CAVH) ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji (HF) u jedinicama intenzivnog liječenja	7.9-12.6 (CAVH) 1.6 (HF)	750 mg 2 puta na dan. Kod niskoprotlačne hemofiltracije treba slijediti dozu koja je preporučena kod oštećene bubrežne funkcije.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Cefuroksim se primarno izlučuje bubrežima. U pacijenata sa hepatičkom disfunkcijom ne očekuje se promjena farmakokinetike cefuroksima.

Način primjene

CEFUROXIME-BCPP prašak za otopinu za injekciju/infuziju se može primijeniti intravenoznom injekcijom direktno u venu tokom perioda od 3 do 5 minuta, intravenoznom infuzijom tokom 30 do 60 minuta ili dubokom intramuskularnom injekcijom.

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**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu

- Preosjetljivost na cefalosporinske antibiotike
- Historija teške preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na bilo koji drugi tip beta-laktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi)

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti. Bilo je izvještaja o reakcijama preosjetljivosti koje su napredovale do Kounisovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8). U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, liječenje cefuroksimom se mora odmah prekinuti i treba poduzeti odgovarajuće hitne mjere. Prije započinjanja terapije, potrebno je ispitati da li u anamnezi bolesnika postoji alergijska reakcija na cefuroksim, na druge cefalosporine ili na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika. Potreban je oprez ako se cefuroksim daje pacijentima sa anamnezom blagih reakcija preosjetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike.

##### Teške kožne nuspojave (SCARS)

Teške kožne nuspojave uključujući: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem cefuroksimom (vidi odjeljak 4.8). U vrijeme propisivanja lijeka bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima i pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, cefuroksim treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje. Ako se kod bolesnik razvila ozbiljna reakcija poput SJS-a, TEN-a ili DRESS-a s primjenom cefuroksima, liječenje cefuroksimom ne smije se ni u kojem trenutku ponovno započeti kod ovog bolesnika.

##### Istovremena primjena sa potentnim diureticima ili aminoglikozidima

Visoke doze cefalosporinskih antibiotika treba s oprezom davati bolesnicima koji istovremeno primaju potentne diuretike, poput furosevida, ili aminoglikozidna, jer su pri primjeni takvih kombinacija zabilježena oštećenja funkcije. U ovih bolesnika, kao i starijih osoba, renalnu funkciju treba pratiti (vidjeti dio 4.2).

##### Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Primjena cefuroksima može dovesti do prekomjernog rasta *Candide*. Dugotrajna primjena može dovesti i do prekomjernog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (npr. *enterokoka* i *Clostridium difficile*), što može zahtijevati prekid liječenja cefuroksimom (vidjeti dio 4.8).

Pseudomembranozni kolitis povezan s primjenom antibakterijskih lijekova zabilježen je tijekom primjene cefuroksima te može varirati u težini od blagog do opasnog po život. Na ovu dijagnozu treba posumnjati 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

Obzirom na spektar djelovanja, cefuroksim nije prikladan za tretman infekcija uzrokovanih Gram-negativnim nefermentirajućim bakterijama (vidjeti dio 5.1).

##### Interferencija sa 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 dovodi do lažno pozitivnih rezultata, kao što je to slučaj kod nekih drugih cefalosporina.

Lažno-negativni rezultati mogu nastati kod fericianid testa, te se preporučuje upotreba metoda s glukozaoxidazom ili heksokinazom za određivanje nivoa glukoze u krvi/plazmi kod bolesnika koji primaju cefuroksim.

##### Intrakomorna upotreba i poremećaji oka

Cefuroksime-BCPP nije formuliran za intrakomornu upotrebu. Pojedinačni slučajevi i klasteri ozbiljnih nuspojava očiju prijavljeni su nakon neodobrenog intrakomornog korištenja cefuroksim natrija iz bočica odobrenih za intravensku/intramuskularnu primjenu. Te reakcije uključuju makularni edem, edem retine,

odvajanje retine, retinalnu toksičnost, oštećenje vida, smanjenu oštrinu vida, zamagljen vid, neprozirnost rožnice i edem rožnice.

#### Važna informacija o pomoćnim supstancama

Cefuroxime-BCPP prašak za rastvor za injekciju sadrži natrij.

#### **Cefuroxime-BCPP 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju**

Ovaj proizvod sadrži 40,73 mg natrija po bočici što odgovara 2% maksimalnog preporučenog dnevnog unosa kojeg propisuje WHO od 2g natrija za odrasle osobe.

#### **Cefuroxime-BCPP 1.5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju**

Ovaj proizvod sadrži 81.45 mg natrija po bočici što odgovara 4% maksimalnog preporučenog dnevnog unosa kojeg propisuje WHO od 2g natrija za odrasle osobe.

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

Cefuroksim može uticati na crijevnu floru, što doprinosi smanjenoj apsorpciji *estrogena* i smanjenoj efikasnosti kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Ne preporučuje se konkomitantna primjena probenecida, obzirom da ista može prolongirati izlučivanje antibiotika i rezultirati povećanjem serumskih nivoa.

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

Potreban je oprez u bolesnika koji istovremeno uzimaju velike doze cefalosporinskih antibiotika i potentnih diuretika 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.

Istovremena primjena sa oralnim antikoagulansima može dovesti do povećanja internacionalnog normaliziranog odnosa (INR).

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Ograničeni su podaci o upotrebi cefuroksima u trudnih žena. U ispitivanjima na životinjama nije dokazana reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Cefuroksim u trudnoći treba primijeniti samo ako potencijalna korist za majku prevazilazi mogući rizik za plod.

Dokazano je da cefuroksim prolazi placentarnu barijeru i postiže terapijske nivoe u amniotskoj tečnosti i pupčanoj krvi nakon intramuskularne ili intravenozne primjene u majke.

##### *Dojenje*

Cefuroksim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ne očekuju se neželjene reakcije pri terapijskim dozama, mada se rizik diareje i gljivične infekcije mukoznih membrana 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.

##### *Fertilitet*

Nema podataka o efektima cefuroksim natrija na humani fertilitet. Reproductivne studije u životinja nisu pokazale efekte na fertilitet.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nema podataka o uticaju cefuroksima na sposobnost pacijenta da upravlja vozilima i mašinama. Međutim, na osnovu poznatih neželjenih efekata, nije za očekivati da cefuroksim utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama.

#### **4.8. Neželjeni efekti**

Najčešći neželjeni efekti su neutropenija, eozinofilija, prolazno povećanje nivoa jetrenih enzima ili bilirubina, osobito u pacijenata sa već postojećim oboljenjem jetre, ali bez daljeg pogoršanja jetrene funkcije, te reakcije na injekcionom mjestu.

Utvrđena je učestalost dole navedenih neželjih efekata, a za većinu reakcija nisu raspoloživi podaci za izračunavanje njihove incidence. Incidenca pojedinih neželjenih efekata povezanih s primjenom cefuroksim natrija može varirati ovisno o indikaciji.

Podaci iz kliničkih studija korišteni su za određivanje učestalosti vrlo čestih do rijetkih neželjenih efekata. Procijenjena učestalost svih drugih neželjenih efekata (tj. onih koji se javljaju <1/10 000) uglavnom je vršena upotrebom post-marketinških podataka, te predstavlja zabilježenu stopu prije nego stvarnu učestalost.

Neželjeni efekti povezani s primjenom cefuroksim natrija, klasificirani su po MedDRA organskim sistemima, učestalosti i težini. Rangiranje je izvršeno po sljedećoj klasifikaciji:

Vrlo česti ( $\geq 1/10$ )

Česti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Manje česti ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rijetki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Vrlo rijetki, uključujući i izolirane slučajeve ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznati (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalost			
Organski sistemi	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije			prekomjeren rast <i>Candide</i> i prekomjeren rast <i>Clostridium difficile</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija eozinofilija, snižena koncentracija hemoglobina	leukopenija, pozitivan Coombsov test <sup>1</sup>	trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sistema			vrućica uzrokovana lijekom, intersticijski nefritis, anafilaktična reakcija, kožni vaskulitis
Srčani poremećaji			Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sistema		želučano-crijeвне 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 lijekove sa eozinofilijom I sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			povećana razina kreatinina u serumu, povećana razina ureja nitrata u krvi i smanjen klirens kreatinina (vidjeti dio 4.4.)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol i tromboflebitis <sup>3</sup>		

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

Sigurnosni profil cefuroksim natrija u djece u skladu je sa sigurnosnim profilom u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

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).

### Liječenje:

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu smanjiti koncentraciju cefuroksima u serumu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antibiotici za sistemsku upotrebu, ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini druge generacije  
ATC kod: 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

Rezistencija bakterija na cefuroksim može biti posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama: hidrolize lijeka beta-laktamazama, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL - *extended-spectrum beta-lactamase*) i Amp-C enzimima, koji mogu biti inducirani ili stalno aktivni u izvjesnim aerobnim Gram-negativnim bakterijama

- smanjenog afiniteta cefuroksima za penicilin-vezujuće proteine
- nepermeabilnosti vanjske membrane bakterija, čime se smanjuje pristup cefuroksima penicilincevajućim proteinima kod Gram-negativnih bakterija
- bakterijskih efluks pumpi.

Za mikroorganizme koji imaju stečenu otpornost na druge parenteralne cefalosporine očekuje se da budu otporni na cefuroksim. U ovisnosti o mehanizmu rezistencije, mikroorganizmi sa stečenom rezistencijom na peniciline mogu pokazati smanjenu osjetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

### Spektar djelovanja cefuroksima

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) utvrđene od strane EUCAST-a (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) su sljedeće:

Mikroorganizam	MIC (mg/L)	
	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena <sup>3</sup>	Napomena <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C i G	Napomena <sup>4</sup>	Napomena <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5	>1
<i>Streptococcus</i> (drugi)	≤ 0.5	>0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	>8
Granične vrijednosti koje nisu vezane uz specifične mikroorganizme	≤ 4 <sup>5</sup>	>8 <sup>5</sup>

Napomene:

<sup>1</sup>MIC cefalosporina za *Enterobacteriaceae* će detektirati sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i plazmidima posredovan AmpC). Neki sojevi koji produciraju betalaktamaze su osjetljivi ili srednje osjetljivi na cefalosporine 3. i 4. generacije sa ovim vrijednostima MIC i treba istaći da prisustvo ili odustvo ESBL samo po sebi ne utiče na kategorizaciju osjetljivosti. U mnogim područjima, preporučuje se ili je obavezna ESBL detekcija i karakterizacija u cilju kontrole infekcije.

<sup>2</sup>Vrijednosti se odnose samo na dozu 1.5 g x 3 i na *E. Coli*, *P. Mirabilis* i *Klebsiella* spp.

<sup>3</sup>Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine je zaljučena iz osjetljivosti na meticilin, izuzev za ceftazidim, cefiksim i ceftibuten koji nemaju MIC te se ne bi trebali koristiti za stafilokokne infekcije.

<sup>4</sup>Osjetljivost beta-hemolitičkih streptokoka grupa A, B, C i G na beta-laktame je zaključena na osnovu osjetljivosti na penicilin.

<sup>5</sup>Vrijednosti se odnose samo na dnevnu intravenoznu dozu od 750 mg x 3 i visoku dozu od najmanje 1.5 g x 3.

### Mikrobiološka osjetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može varirati ovisno o geografskom lokalitetu i vremenu za izabrane vrste, te je poželjno raspolagati lokalnim informacijama o otpornosti, posebno kad se tretiraju teške infekcije. Ako je poznato da je lokalna rezistencija takva da je djelotvornost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna, potrebno je zatražiti savjet stručnjaka.

Cefuroksim je obično aktivan protiv sljedećih mikroorganizama *in vitro*:

#### **Obično osjetljive vrste**

Gram-pozitivni aerobi

*Staphylococcus aureus* (meticilin-osjetljivi)\*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus agalactiae*

Gram-negativni aerobi

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

#### **Mikroorganizmi za koje stečena rezistencija može biti problem**

Gram-pozitivni aerobi

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus mitis* (viridians grupa)

#### Gram-negativni aerobi

*Citrobacter freundii* (osim *C. freundii*)  
*Enterobacter* spp. (osim *E. aerogenes* i *P. vulgaris*)  
*Enterobacter aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus* spp. (osim *P. penneri* i *P. vulgaris*)  
*Providencia* spp.  
*Salmonella* spp.

#### Gram-pozitivni anaerobi

*Peptostreptococcus* spp.  
*Propionibacterium* spp.

#### Gram-negativni anaerobi:

*Fusobacterium* spp.  
*Bacteroides* spp.

#### **Prirodno rezistentni mikroorganizmi**

##### Gram-pozitivni aerobi

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*

##### Gram-negativni aerobi

*Acinetobacter* spp.  
*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*

##### Ostali

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

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

*In vitro* je dokazano aditivno djelovanje cefuroksim natrija i amnoglikozidnih antibiotika u kombinaciji, s povremenim dokazima o sinergiji.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### *Apsorpcija*

Nakon intramuskularne injekcije cefuroksima zdravim ispitanicima, prosječna maksimalna serumska koncentracija kretala se u rasponu od 27 do 35 µg /ml za dozu 750 mg i od 33 do 40 µg /ml za dozu 1000 mg, a postignuta je unutar 30 do 60 minuta od primjene.

Petnaest minuta nakon intravenozne primjene doza od 750 mg i 1.5 g, serumske koncentracije cefuroksima iznosile su aproksimativno 50 µg/ml, odnosno 100 µg/ml. Nakon i.v. i i.m. primjene, vrijednosti AUC i  $C_{max}$  cefuroksima povećavaju se linearno sa povećanjem doze, u rasponu pojedinačne doze od 250 do 1000 mg. Nema dokaza o akumulaciji cefuroksima u serumu zdravih ispitanika nakon ponovljene intravenozne primjene doze 1500 mg svakih 8 sati.

#### *Distribucija*

Vezivanje cefuroksima za proteine plazme iznosi od 33 do 50%, ovisno o korištenoj metodologiji ispitivanja. Nakon i.v. i i.m. primjene doza u rasponu od 250 do 1000 mg, prosječan volume distribucije iznosi od 9.3 do 15.8 L/1.73 m<sup>2</sup>. Koncentraciju cefuroksima, koja prelazi minimalni nivo inhibicije za poznate patogene, moguće je postići u tonzilama, sinusima, bronhijalnoj mukozii, kostima, pleuralnoj tečnosti, tečnosti zglobova, sinovijalnoj tečnosti, intersticijalnoj tečnosti, žuči, sputumu i očnoj vodi. Cefuroksim prolazi krvno-moždanu barijeru ukoliko su moždane ovojnice upaljene.

#### *Metabolizam*

Cefuroksim se ne metabolizira.

#### *Eliminacija*

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Serumski poluživot nakon intravenozne i intramuskularne primjene je otprilike 70 minuta. Unutar 24 sata od primjene, 85 do 90% nepromijenjenog cefuroksima dospijeva u urin. Veći dio se izluči u prvih 6 sati nakon primjene. 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 populacije pacijenata**

##### Spol

Razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena nisu opažene nakon pojedinačne i.v. bolus injekcije od 1000 mg cefuroksim natrija.

##### 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).

##### Djeca

Serumski poluživot cefuroksima je znatno prolongiran u novorođenčadi u skladu sa gestacionim dobom. Međutim, u starije dojenčadi (dob > 3 sedmice) i djece, serumski poluživot od 60 do 90 minuta sličan je onom opaženom kod odraslih.

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Cefuroksim se izlučuje putem bubrega. Stoga se, kao i kod svih sličnih antibiotika, kod bolesnika sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom ( $Cl_{cr} < 20$  mL/min) preporučuje smanjivanje doze, a radi kompenzacije sporijeg izlučivanja (vidjeti dio 4.2).

Lijek se efikasno uklanja hemodijalizom i peritonealnom dijalizom.

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Obzirom da se cefuroksim primarno eliminira bubrezima, disfunkcija jetre ne utiče na njegovu farmakokinetiku.

##### PK/PD odnos

Za cefalosporine, najznačajniji farmakokinetičko-farmakodinamički indeks koji korelira sa *in vivo* efikasnošću je procenat doznog intervala (%I) u kojem koncentracija slobodnog lijeka u plazmi ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije cefuroksima za ciljne mikroorganizme (tj. %T>MIC).

### 5.3. Predklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i toksičnosti na reprodukciju i razvoj, nisu uočeni neželjeni učinci koji već nisu navedeni u ovom sažetku.

Nije vršeno ispitivanje karcinogenosti, međutim, nema dokaza koji bi ukazali na karcinogeni potencijal cefuroksima.

Aktivnost gama-glutamil transpeptidaze u urinu štakora inhibirana je djelovanjem različitih cefalosporina, međutim, nivo inhibicije cefuroksimom je manji. Ovo može biti od značaja za interferenciju u kliničkim laboratorijskim testovima kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema pomoćnih tvari.

### 6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s aminoglikozidnim antibioticima u istoj šprici.

pH vrijednost injekcije natrij bikarbonata (2.74% w/v) značajno utiče na boju otopine, te se ne preporučuje za otapanje Cefuroxime-BCPP. Međutim, ako je potrebno, za pacijente koji primaju natrij bikarbonat putem infuzije, CEFUROXIME-BCPP se može uvesti u cjevčicu infuzionog seta.

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim sa onim navedenim u dijelu 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

#### Nakon otvaranja i rekonstituiranja

Pripremljena otopina je hemijski i fizički stabilna 5 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25°C, a 48 sati ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Sa mikrobiološkog stanovišta nakon otvaranja i rekonstituiranja praška, lijek treba primijeniti odmah. Pripravljene se lijek ne smije zamrzavati.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika. Obično se ne smije čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija nije izvršila u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Bočice čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlost i vlage.

Za uvjete čuvanja pripremljene otopine lijeka, vidjeti dio 6.3.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

#### CEFUROXIME-BCPP 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Bezbojne, providne staklene bočice (staklo tip III) od 10 mL zatvorene brom-butil gumenim zatvaračima koji su pokriveni aluminijskim kapicama.

Veličina pakovanja: 5 bočica u kaseti. 1 kasetna pakovana u kartonsku kutiju.

#### CEFUROXIME-BCPP 1.5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Bezbojne, providne staklene bočice (staklo tip III) od 20 mL zatvorene brom-butil gumenim zatvaračima koji su pokriveni aluminijskim kapicama.

Veličina pakovanja: 5 bočica u kaseti. 1 kasetna pakovana u kartonsku kutiju.

### 6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nakon dodavanja otapala u bočicu sa praškom, otopinu treba promućkati dok se prašak kompletno ne otopi.

Rekonstituiranu otopinu treba vizuelno pregledati. Smije se koristiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Preporučuje se upotreba samo svježe pripremljene otopine.

Pripremljeni lijek služi samo za jednokratnu upotrebu, a neupotrijebljene ostatke treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

### Upute za pripremu otopine

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)**
750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju			
750 mg	intramuskularno	3 ml	216
	intravenski bolus	najmanje 6 ml	116
	intravenska infuzija	najmanje 6 ml	116
1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju			
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.

### Kompatibilnosti

1.5 g cefuroksim natrija otopljenog u 15 ml vode za injekcije može se dodati injekciji *metronidazola* (500 mg/100 ml) i oba lijeka zadržavaju svoju djelotvornost sljedeća 24 sata (na temperaturi ispod 25°C).

1.5 g cefuroksim natrija je kompatibilan sa 1 g *azlocilina* (u 15 ml) ili 5 g (u 50 ml) u sljedeća 24 sata na temperaturi od 4°C ili sljedećih 6 sati na temperaturi ispod 25 °C.

Cefuroksim natrij (5 mg/ml) u 5% ili 10% injekciji *ksilitola* može biti čuvan najviše 24 sata na temperaturi od 25°C.

Cefuroksim natrij je kompatibilan sa vodenim otopinama koji sadrže najviše 1% *lidokain hidrohlorida*.

Cefuroksim natrij je kompatibilan sa infuzionim tečnostima navedenim u nastavku sa kojima zadržava svoju djelotvornost do 24 sata na sobnoj temperaturi:

- 0.9% otopina natrij klorida;
- 5% otopina dekstroze;
- 0.18% natrij klorid i 4% otopine dekstroze;
- 5% otopina dekstroze i 0.9% otopina natrij klorida za injekciju;
- 5% otopina dekstroze i 0.45% otopina natrij klorida za injekciju;
- 5% otopina dekstroze i 0.225% otopina natrij klorida za injekciju;
- 10% otopina dekstroze za otopinu za injekciju;
- 10% otopina invertnog šećera u vodi za injekcije;
- Ringerova otopina za injekciju;
- Ringerova laktatna otopina za injekciju;
- M/6 otopina natrij laktata za injekciju;
- Otopina natrij laktata za injekciju (Hartmanova otopina).

Hidrokortizon natrij fosfata ne utiče na stabilnost cefuroksim natrija u 0.9% otopini natrij klorida i 5% otopini dekstroze.

Cefuroksim natrij je također kompatibilan tokom 24 sata na sobnoj temperaturi kad se miješa u i.v. infuziji sa:

- heparinom (10 i 50 jedinica/mL) u 0.9% otopini natrij klorida za injekciju;
- kalij kloridom (10 i 40 mEqL) u 0.9% otopini natrij klorida za injekciju.

### **6.7. Način izdavanja lijeka**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

### **7. NAZIV I ADRESA**

**PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište):**

SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE "BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL PHARMACEUTICAL PLANT"

PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY  
17, Myru Street, 03134 Kijev  
Ukrajina

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):**  
SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE "BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL PHARMACEUTICAL PLANT"  
PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY  
17, Myru Street, 03134 Kijev  
Ukrajina

**NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**  
DOO "Farmacija 2011"  
Zagrebačka br. 2,  
Bihać, Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**  
CEFUROXIME-BCPP, prašak za otopinu za injekciju/infuziju, 750 mg, 5 bočica: 04-07.3-2-9871/23, od  
01.04.2024.godine  
CEFUROXIME-BCPP, prašak za otopinu za injekciju/infuziju, 1.5 g, 5 bočica: 04-07.3-2-9870/23, od  
01.04.2024.godine

**9. DATUM ZADNJE REVIZIJE**  
01.04.2024.godine