

1. NAZIV LIJEKA

Cefuroksim Swyssi 1,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1,5 g cefuroksima u obliku cefuroksimnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Sadrži 81,2 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do blago žuti sipki prašak.

Rekonstituirana otopina ima pH u rasponu od 5,5 do 8,5 i osmolalnost u rasponu od 302 do 635 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cefuroksim Swyssi je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece, uključujući i 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 i infekcije rana
- intraabdominalne infekcije (vidjeti dio 4.4)
- profilaksa infekcija kod gastrointestinalnih (uključujući ezofagealne), ortopedskih, kardiovaskularnih i ginekoloških kirurških zahvata (uključujući carski rez)

U liječenju i prevenciji infekcija za koje postoji velika vjerojatnost da uključuju anaerobne organizme, cefuroksim treba primjenjivati u kombinaciji s dodatnim prikladnim antibakterijskim lijekovima.

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablica 1. Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Indikacija	Doziranje
Izvanbolnički stečena pneumonija i akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa	750 mg svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i 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)
Profilaksa kod gastrointestinalnih, ginekoloških (uključujući i carski rez) i ortopedskih kirurških zahvata	1,5 g u trenutku uvođenja u anesteziju. Ovome se mogu dodati dvije doze od 750 mg (intramuskularno) nakon 8 i 16 sati.
Profilaksa kod kardiovaskularnih i ezofagealnih kirurških zahvata	1,5 g u trenutku uvođenja u anesteziju, nakon čega slijedi 750 mg (intramuskularno) svakih 8 sati tijekom sljedećih 24 sata.

Tablica 2. Djeca < 40 kg

	Dojenčad i mala djeca > 3 tjedna i djeca < 40 kg	Dojenčad (od rođenja pa do 3 tjedna starosti)
Izvanbolnički stečena pneumonija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) podijeljeno u 3 ili 4 doze; doza od 60 mg/kg/dan je prikladna za većinu infekcija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) podijeljeno u 2 ili 3 doze (vidjeti dio 5.2)
Komplicirane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis		
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana		
Intraabdominalne infekcije		

Oštećenje bubrežne funkcije

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Stoga se, kao i kod svih sličnih antibiotika, u bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom bubrega preporučuje smanjivanje doze lijeka Cefuroksim Swyssi kako bi se kompenziralo sporije izlučivanje.

Tablica 3. Preporučene doze lijeka Cefuroksim Swyssi kod oštećene bubrežne funkcije

Klirens kreatinina	T _{1/2} (sati)	Doza (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	Nije potrebno smanjivati preporučenu dozu (750 mg do 1,5 g 3 puta dnevno).
10 – 20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg 2 puta dnevno
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg jednom dnevno
Bolesnici na hemodijalizi	3,75	Treba dati dodatnu dozu od 750 mg intravenski ili intramuskularno na kraju svake dijalize; dodatno parenteralnoj primjeni cefuroksimnatrij može se dodati tekućini za peritonejsku dijalizu (obično 250 mg na svake 2 litre tekućine za dijalizu)

Bolesnici sa zatajivanjem bubrega na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi (eng. <i>Continuous arteriovenous haemodialysis</i> , CAVH) ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji (eng. <i>High-flux haemofiltration</i> , HF) u jedinicama intenzivnog liječenja	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 puta dnevno; kod niskoprotlačne hemofiltracije treba slijediti dozu koja je preporučena kod oštećene bubrežne funkcije.
--	-------------------------------	--

Oštećenje jetrene funkcije

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

Način primjene

Cefuroksim Swyssi treba primijeniti intravenskom injekcijom kroz period od 3 do 5 minuta direktno u venu ili putem dripa ili infuzije kroz 30 do 60 minuta, ili putem duboke intramuskularne injekcije. Intramuskularna injekcija se mora primijeniti u glavni dio relativno velikog mišića i ne smiju se injicirati doze veće 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 cefuroksim, ostale cefalosporine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Povijest teške preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibakterijskih lijekova (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibakterijskih lijekova, prijavljene su ozbiljne i povremeno smrtonosne 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, liječenje cefuroksimom se mora odmah prekinuti te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik u anamnezi teške reakcije preosjetljivosti na cefuroksim, druge cefalosporine ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih lijekova. Potreban je oprez ako se cefuroksim daje bolesnicima s poviješću lakše preosjetljivosti na druge beta-laktamske lijekove.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS)

Kod primjene cefuroksima prijavljene su teške kožne nuspojave, 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

Visoke doze cefalosporinskih antibiotika treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju potentne diuretike poput furosemda ili aminoglikozide. Pri primjeni tih kombinacija zabilježena su oštećenja funkcije bubrega. Funkciju bubrega treba pratiti u starijih bolesnika i u onih s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2)

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Primjena cefuroksima može dovesti do prekomjernog rasta *Candide*. Produljena primjena može dovesti i do prekomjernog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (npr. enterokoka i *Clostridioides difficile*) što može zahtijevati prekid liječenja (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 u bolesnika s proljevom 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.

Intrakameralna primjena i poremećaji oka

Cefuroksim 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.

Intraabdominalne infekcije

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

Interferencija s dijagnostičkim pretragama

Razvoj pozitivnog nalaza Coombsovog testa uz primjenu cefuroksima može interferirati s testovima križne probe krvi (*cross-matching blood test*) (vidjeti dio 4.8).

Može doći do blage interferencije s metodama redukcije bakra (Benedictova ili Fehlingova reakcija, Clinitest). Međutim, to ne dovodi do lažno pozitivnih rezultata, kao što je slučaj kod nekih drugih cefalosporina.

Budući da lažno negativni rezultat može nastati u fericijanidnom testu, preporučuje se upotreba metoda s glukoza-oksidazom ili heksokinazom za određivanje razine glukoze u krvi/plazmi kod bolesnika koji primaju cefuroksimnatrij.

Važne informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 81,2 mg (3,53 mmol) natrija po bočici što odgovara 4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Istodobna primjena probenicida se ne preporučuje. Istodobna primjena probenicida produljuje vrijeme izlučivanja antibiotika i uzrokuje povećanje vršne serumske koncentracije.

Potencijalno nefrotoksični lijekovi i diuretici Henleove petlje

Liječenje visokim dozama cefalosporina mora se provoditi s oprezom u bolesnika koji uzimaju potentne diuretike (poput furosemda) ili potencijalno nefrotoksične lijekove (poput aminoglikozidnih antibiotika) jer se oštećenje funkcije bubrega uz primjenu takvih kombinacija ne može isključiti.

Ostale interakcije

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

Istodobna primjena oralnih antikoagulanasa može uzrokovati povišenje INR-a (eng. *international normalised ratio*, INR).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi cefuroksima tijekom trudnoće. Ispitivanja u životinja ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Cefuroksim Swyssi se treba primijeniti tijekom trudnoće samo ako korist nadmašuje rizik.

Cefuroksim prolazi placentu i postiže terapijske razine u amnionskoj tekućini i krvi iz pupkovine nakon intramuskularne ili intravenske primjene u majke.

Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Nuspojave pri terapijskim dozama se ne očekuju iako se rizik od proljeva i gljivične infekcije sluznica ne može isključiti. Odluka o prekidu dojenja ili o prekidu/suzdržavanju od terapije cefuroksimom se mora donijeti uzevši u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

Plodnost

Nema podataka o učinku cefuroksimnatrija na plodnost u ljudi. Reproductivna ispitivanja u životinja nisu pokazala učinak na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka cefuroksima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na temelju postojećih nuspojava, nije vjerojatno da cefuroksim ima utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su neutropenija, eozinofilija, prolazni porast enzima jetre ili bilirubina, posebice u bolesnika s postojećom bolesti jetre, te reakcije na mjestu primjene, ali nema dokaza o štetnosti za jetru.

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 odredila učestalost vrlo čestih do rijetkih nuspojava. Kategorije učestalosti dodijeljene ostalim nuspojavama (npr. onima koje se pojavljuju u $< 1/10000$) su većinom utvrđene koristeći podatke prikupljene nakon puštanja lijeka u promet, i odnose se na stopu prijavljivanja više nego na stvarnu učestalost.

Nuspojave uzrokovane liječenjem, svih stupnjeva težine, su nabrojane u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine. Za klasifikaciju učestalosti koriste se sljedeći

pojmovi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Nepoznato
<u>Infekcije i infestacije</u>			prekomjerni rast <i>Candide</i> , prekomjerni rast <i>Clostridium difficile</i>
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	neutropenija, eozinofilija, snižena koncentracija hemoglobina	leukopenija, pozitivni Coombsov test	trombocitopenija, hemolitička anemija
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>			vrućica uzrokovana lijekom, intersticijski nefritis, anafilaksija, kožni vaskulitis
<u>Srčani poremećaji</u>			Kounisov sindrom
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		gastrointestinalne smetnje	pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	prolazno povišenje razine jetrenih enzima	prolazno povišenje razine bilirubina	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		osip, urtikarija i pruritus	erythema multiforme, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioneurotski edem, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>			povećana razina kreatinina u serumu, povećana razina urea nitrata u krvi i sniženje klirensa kreatinina (vidjeti dio 4.4)
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	reakcije na mjestu primjene injekcije uključujući bol i tromboflebitis		

Opis odabranih nuspojava

Cefalosporini kao klasa adsorbiraju se na površinu membrana eritrocita i reagiraju s protutijelima na lijek, uzrokujući pozitivni Coombsov test (što može interferirati s testovima križne probe krvi) i vrlo rijetko hemolitičku anemiju.

Prolazno povišenje razine enzima jetre ili bilirubina je opaženo i obično je reverzibilno.

Bol na mjestu primjene intramuskularne injekcije je vjerojatnija pri višim dozama. Međutim, nije vjerojatno da to bude razlog prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

Profil sigurnosti primjene cefuroksimnatrija u djece odgovara onome u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Predoziranje može uzrokovati neurološke posljedice uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja mogu nastupiti ako doza nije odgovarajuće smanjena u bolesnika s poremećajem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza će smanjiti koncentraciju cefuroksima u serumu.

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 specifične proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding protein*, PBP). To uzrokuje prekid biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice.

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na cefuroksim je posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama:

- hidroliza putem beta-laktamaza, uključujući (ali ne ograničavajući se na) beta-laktamaze proširenog spektra (eng. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) i Amp-C enzime, čija je indukcija ili stabilna derepresija moguća kod određenih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih vrsta;
- smanjen afinitet proteina koji vežu penicilin za vezanje cefuroksima;
- nepropusnost vanjske membrane, koja ograničava pristup cefuroksima proteinima koji vežu penicilin kod Gram-negativnih bakterija;
- bakterijski efleksni mehanizam.

Za organizme koji su stekli rezistenciju na druge injekcijske cefalosporine očekuje se da će biti rezistentni na cefuroksim. Ovisno o mehanizmu rezistencije, organizmi sa stečenom rezistencijom na peniciline mogu

pokazivati smanjenju osjetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene EUCAST-om (eng. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za cefuroksim su navedene ovdje:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiološka osjetljivost

Budući da prevalencija stečene rezistencije određenih mikroorganizama može varirati geografski i vremenski za određene vrste, poželjno je imati na raspolaganju lokalne informacije, posebice u slučaju liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, kad je poznata lokalna prevalencija rezistencije i upitna je upotreba lijeka u nekih tipova infekcija, treba potražiti stručni savjet.

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 čija stečena rezistencija može biti problem
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans grupa)
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter</i> spp. ne uključujući <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. ne uključujući <i>K. 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</i> spp. ne uključujući <i>P. Penneri</i> i <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Gram-pozitivni anaerobi :</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>

<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratiamarcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Ostali:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

*svi meticilin-rezistentni *S. aureus* su rezistentni na cefuroksim

In vitro aktivnost cefuroksimnatrija i aminoglikozidnih antibiotika u kombinaciji se dokazala u najmanju mjeru aditivna, s ponekim dokazima sinergije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene (i.m.) cefuroksima zdravim dobrovoljcima, srednje vršne koncentracije u serumu bile su u rasponu od 27 do 35 mikrograma/ml za dozu od 750 mg i od 33 do 40 mikrograma/ml za dozu od 1000 mg te su postignute unutar 30 do 60 minuta nakon primjene. Nakon intravenske (i.v.) primjene doza od 750 mg i 1500 mg, serumske koncentracije bile su otprilike 50 odnosno 100 mikrograma/ml, nakon 15 minuta.

AUC i C_{max} rastu linearno s povećanjem doze u rasponu pojedinačnih doza od 250 do 1000 mg nakon i.m. i i.v. primjene. Nije bilo dokaza akumulacije cefuroksima u serumu zdravih dobrovoljaca nakon ponovljenih intravenskih doza od 1500 mg svakih 8 sati.

Distribucija

Vezanje za bjelančevine, ovisno o korištenoj metodi, iznosi oko 33% do 50%. Prosječni volumen distribucije nakon i.m. ili i.v. primjene doze u rasponu od 250 mg do 1000 mg iznosi od 9,3 do 15,8 l/1,73 m². Koncentracije cefuroksima veće od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, tkivu sinusa, bronhijalnoj sluznici, kostima, pleuralnoj tekućini, zglobojnoj tekućini, sinovijalnoj tekućini, intersticijskoj tekućini, žuči, sputumu i očnoj vodi. Cefuroksim prolazi krvno-moždanu barijeru kada su moždane ovojnice upaljene

Biotransformacija

Cefuroksim se ne metabolizira.

Eliminacija

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Poluvijek u serumu nakon bilo intramuskularne ili intravenske primjene je otprilike 70 minuta. Nepromijenjeni cefuroksim (85 do 90%) se unutar 24 sata od primjene može pronaći u urinu. Najveći dio cefuroksima se izluči tijekom prvih 6 sati. Prosječno izlučivanje putem bubrega iznosi od 114 do 170 ml/min/1,73m² nakon i.m. ili i.v. primjene u rasponu doza od 250 do 1000 mg.

Posebne populacije bolesnika

Spol

Nisu opažene razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena nakon jednokratnog i.v. bolusa od 1000 mg cefuroksima u obliku natrijeve soli.

Stariji bolesnici

Nakon i.m. ili i.v. primjene, apsorpcija, distribucija i eliminacija cefuroksima je u starijih bolesnika slična onoj u mlađih s jednakom funkcijom bubrega. Budući da je vjerojatnije da će funkcija bubrega u starijih bolesnika biti smanjena, potreban je oprez prilikom doziranja cefuroksima te može biti od koristi praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Poluvijek cefuroksima u serumu je značajno produžen u novorođenčadi ovisno o gestacijskoj dobi. Međutim, u starije dojenčadi (starije od 3 tjedna) i u djece, poluvijek od 60 do 90 minuta je sličan onom opaženom u odraslih.

Oštećenje bubrežne funkcije

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Kao i kod svih takvih antibiotika, u bolesnika sa značajno narušenom bubrežnom funkcijom (tj. $Cl_{cr} < 20$ ml/min), preporučuje se prilagoditi doziranje kako bi se kompenziralo sporije izlučivanje (vidjeti dio 4.2). Cefuroksim se učinkovito uklanja hemodijalizom i peritonealnom dijalizom.

Oštećenje jetrene funkcije

S obzirom da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, utjecaj na farmakokinetiku cefuroksima se ne očekuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Za cefalosporine, najvažniji farmakokinetički-farmakodinamički indeks koji korelira s *in vivo* djelotvornošću predstavlja postotak intervala doziranja (%T) tijekom kojeg je nevezana koncentracija iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) cefuroksima za pojedine ciljne vrste (tj. %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. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena; međutim, nema dokaza koji bi sugerirali kancerogeni potencijal.

Razni cefalosporini inhibiraju aktivnost gama-glutamil-transpeptidaze u urinu štakora, no stupanj inhibicije je niži uz primjenu cefuroksima. Ovo može biti značajno zbog interferiranja s kliničkim laboratorijskim pretragama u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Cefuroksim se ne smije miješati s aminoglikozidnim antibioticima u jednoj štrcaljki.

pH vrijednost 2,74% w/v otopine za injekciju natrijeva hidrogenkarbonata značajno utječe na boju otopine te se stoga ne preporučuje za otapanje cefuroksima. Ipak, ukoliko je potrebno, za bolesnike koji primaju injekcije natrijeva hidrogenkarbonata putem infuzije, cefuroksim se može dodati kroz cjevčicu infuzije.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 3 godine

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopina u primjeni je do 24 sati na temperaturi od 2 do 8°C.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljenu otopinu treba odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja otopine u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako je rekonstituiranje/razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Samo za jednokratnu primjenu. Bacite svu neiskorištenu otopinu.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Cefuroksim Swyssi 1,5 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju pakiran je u prozirne staklene bočice (staklo vrste III) od 15 ml, zatvorene s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Bočice su dostupne u kartonskim kutijama od 1, 5, 10, 25, 50, 60 ili 100 bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rekonstituciju

Tablica 4. Volumeni za dodavanje i koncentracije otopina, koji mogu biti korisni kada su potrebne djelomične doze.

Dodatni volumeni i koncentracije otopina, koji mogu biti korisni kada su potrebne djelomične doze				
<u>Veličina bočice</u>	<u>Putevi primjene</u>	<u>Fizikalno stanje</u>	<u>Količina vode koju treba dodati (ml)</u>	Približna koncentracija cefuroksima (mg/ml)**
1,5 g	intramuskularno intravenski bolus intravenska infuzija	suspenzija otopina otopina	6 ml najmanje 15 ml 15 ml*	216 94 94

* Rekonstituiranu otopinu treba dodati u 50 ili 100 ml kompatibilne infuzijske tekućine (vidjeti informacije o kompatibilnosti niže u nastavku)

** *dobiveni volumen otopine cefuroksima u rekonstituiranom mediju je povećan zbog istisnog faktora djelatne tvari lijeka što rezultira navedenim koncentracijama izraženim u mg/ml.*

Boja rekonstituirane otopine je svijetložuta do jantarna. Boja rekonstituirane suspenzije je bijela do svijetložuta.

Kompatibilnost

Cefuroksimnatrij je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim otopinama. Zadržat će potentnost do 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C u:

- 0,9% otopini natrijevog klorida
- 5% otopini glukoze
- otopini 0,9% natrijevog klorida i 5 % glukoze
- otopini 0,45 % natrijevog klorida i 5 % glukoze
- 10% otopini glukoze
- Ringerovoj otopini
- Ringerovoj otopini laktata

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Swyssi AG
15 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Njemačka
tel. +49 69 66554 162
email: info@swyssi.com

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

HR-H-398949822

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. svibnja 2025.
Datum posljednje obnove: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-