

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zinacef 750 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Zinacef 1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zinacef 750 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje cefuroxim 750 mg (ve formě cefuroxim natricum).

Jedna injekční lahvička obsahuje 42 mg sodíku.

Zinacef 1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje cefuroxim 1,5 g (ve formě cefuroxim natricum).

Jedna injekční lahvička obsahuje 83 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý až slabě žlutý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zinacef je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dospělých a dětí včetně novorozenců (od narození) (viz body 4.4 a 5.1).

- Komunitní pneumonie.
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy.
- Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy.
- Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a ranné infekce.
- Intraabdominální infekce (viz bod 4.4).
- Profylaxe infekce při gastrointestinálních (včetně ezofageálních), ortopedických, kardiovaskulárních a gynekologických chirurgických výkonech (včetně císařského řezu).

V léčbě a prevenci infekcí, u kterých je velká pravděpodobnost, že jsou způsobeny anaerobními organismy, je třeba podávat cefuroxim s dalšími vhodnými antibiotiky.

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulka 1. Dospělí a děti ≥ 40 kg

Indikace	Dávka
----------	-------

Komunitní pneumonie a akutní exacerbace chronické bronchitidy	750 mg každých 8 hodin (intravenózně nebo intramuskulárně)
Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a ranné infekce	
Intraabdominální infekce	
Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy	1,5 g každých 8 hodin (intravenózně nebo intramuskulárně)
Závažné infekce	750 mg každých 6 hodin (intravenózně) 1,5 g každých 8 hodin (intravenózně)
Profylaxe infekce při gastrointestinálních, gynekologických (včetně císařského řezu) a ortopedických chirurgických výkonech	1,5 g při úvodu do anestezie. Tato dávka může být doplněna dvěma 750mg dávkami (intramuskulárně) po 8 a 16 hodinách.
Profylaxe infekce při kardiovaskulárních a ezofageálních chirurgických výkonech	1,5 g při úvodu do anestezie, poté 750 mg (intramuskulárně) každých 8 hodin po dobu dalších 24 hodin.

Tabulka 2. Děti < 40 kg

	Kojenci a batolata > 3 týdny a děti < 40 kg	Kojenci (od narození do 3 týdnů)
Komunitní pneumonie	30 až 100 mg/kg/den (intravenózně) podaných ve 3 nebo 4 rozdělených dávkách pro většinu infekcí je vhodná dávka 60 mg/kg/den	30 až 100 mg/kg/den (intravenózně) podaných ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách (viz bod 5.2)
Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy		
Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a ranné infekce		
Intraabdominální infekce		

Porucha funkce ledvin

Cefuroxim je primárně vylučován ledvinami. Proto se, stejně jako u všech takových antibiotik, u pacientů s výraznou poruchou funkce ledvin doporučuje snížení dávek přípravku Zinacef z důvodu kompenzace jeho pomalejšího vylučování.

Tabulka 3. Doporučené dávky přípravku Zinacef u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu	T _{1/2} (hodiny)	Dávka (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	Není nutné snižovat standardní dávku (750 mg až 1,5 g třikrát denně).
10 - 20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg dvakrát denně
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg jednou denně

Pacienti na hemodialýze	3,75	Na konci každé dialýzy je nutné podat další dávku 750 mg intravenózně nebo intramuskulárně; navíc k parenterálnímu podání lze sodnou sůl cefuroximu přidat k peritoneální dialyzační tekutině (obvykle 250 mg na každé 2 litry dialyzační tekutiny).
Pacienti s renálním selháním na kontinuální arteriovenózní hemodialýze (CAVH) nebo vysokoprůtokové hemofiltraci (HF) na jednotkách intenzivní péče	7,9 - 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dvakrát denně; při nízkoprůtokové hemofiltraci se postupuje podle doporučeného dávkování pro poruchu funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Cefuroxim se primárně vylučuje ledvinami. U pacientů s poruchou funkce jater se neočekává, že by měla vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

Způsob podání

Přípravek Zinacef je třeba podávat intravenózně po dobu 3 až 5 minut přímo do žíly, nebo pomocí intravenózní kanyly nebo infuze po dobu 30 až 60 minut, nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Intramuskulární injekce má být aplikována do velkého svalu a do jednoho místa nemá být aplikováno více než 750 mg. Pro dávky vyšší než 1,5 g má být použito intravenózní podání. Instrukce týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na cefuroxim nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se známou přecitlivělostí na cefalosporinová antibiotika.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce) na jakýkoli jiný typ betalaktamových antibiotik (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Stejně jako u všech betalaktamových antibiotik byly hlášeny závažné, někdy fatální, hypersenzitivní reakce. V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být léčba cefuroximem okamžitě ukončena a musí být zahájena příslušná léčebná opatření.

Před zahájením léčby je zapotřebí prověřit, zda pacient nemá v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na cefuroxim, jiné cefalosporiny nebo na jiné typy betalaktamových antibiotik. Opatrnost je zapotřebí při podávání cefuroximu pacientům s méně závažnými hypersenzitivními reakcemi na jiná betalaktamová antibiotika v anamnéze.

Současná léčba silnými diuretiky nebo aminoglykosidy

Cefalosporinová antibiotika ve vysokých dávkách je třeba podávat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni silnými diuretiky, jako je furosemid nebo aminoglykosidy. Při použití této kombinace byla hlášena porucha funkce ledvin. U starších pacientů a u pacientů se známou již existující poruchou funkce ledvin je třeba monitorovat renální funkce (viz bod 4.2).

Přerůstání necitlivých mikroorganismů

Při používání cefuroximu může dojít k přerůstání kvasinky rodu *Candida*. Prodloužené používání může rovněž vést k přerůstání dalších necitlivých mikroorganismů (např. enterokoků a bakterií *Clostridioides difficile*), které může vyžadovat přerušení léčby (viz bod 4.8).

Při léčbě cefuroximem byl zaznamenán výskyt pseudomembranózní kolitidy související s léčbou antibiotiky, která může být, co se závažnosti týče, mírná až život ohrožující. Tuto diagnózu je nutné zvážit u pacientů s průjmem, který se objeví během nebo po podávání cefuroximu (viz bod 4.8). Je nutné zvážit přerušení léčby cefuroximem a zahájení specifické léčby infekce způsobené bakterií *Clostridioides difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

Intrakamerální podání a poruchy oka

Přípravek Zinacef není dostupný v lékové formě určené k intrakamerálnímu podání. Jednotlivé případy i skupiny závažných očních nežádoucích účinků byly hlášeny po neschváleném intrakamerálním podání léčivých přípravků obsahujících sodnou sůl cefuroximu připravených z injekčních lahviček schválených pro intravenózní/intramuskulární podání. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly makulární edém, retinální edém, odchlípení sítnice, retinální toxicitu, postižení zraku, snížení zrakové ostrosti, rozmazané vidění, zkalení rohovky a edém rohovky.

Intraabdominální infekce

Kvůli svému spektru účinnosti není cefuroxim vhodný k léčbě infekcí způsobených gramnegativními nefermentujícími bakteriemi (viz bod 5.1).

Interference s diagnostickými testy

Vývoj pozitivního Coombsova testu v souvislosti s použitím cefuroximu může interferovat s křížovou krevní zkouškou (viz bod 4.8).

Slabou interferenci lze pozorovat při použití metod založených na redukci mědi (Benediktova a Fehlingova zkouška, Clinitest). Nemělo by to však vést k falešně pozitivním výsledkům, jaké lze pozorovat u některých jiných cefalosporinů.

Při testu s ferrikyanidem může dojít k falešně negativnímu výsledku, proto se ke stanovení hladin glukózy v krvi/plazmě u pacientů léčených sodnou solí cefuroximu doporučuje použít buď glukózooxidázovou nebo hexokinázovou metodu.

Důležité informace o sodíku

Zinacef 750 mg

Tento léčivý přípravek obsahuje 42 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Zinacef 1,5 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 83 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 4,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cefuroxim může ovlivňovat střevní mikroflóru, což může vést ke snížení reabsorpce estrogenu, a tím ke snížení účinnosti kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků.

Cefuroxim se vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Podávání současně s probenecidem se nedoporučuje. Současné podávání probenecidu prodlužuje vylučování antibiotika a vede ke zvýšeným maximálním hladinám v séru.

Potenciálně nefrotoxické léky a klíčková diuretika

Léčba vysokou dávkou cefalosporinů vyžaduje opatrnost u pacientů, kteří užívají silná diuretika (např. furosemid) nebo potenciálně nefrotoxické přípravky (např. aminoglykosidová antibiotika), protože nelze vyloučit, že tyto kombinace léčiv způsobují poškození renálních funkcí.

Jiné interakce

Stanovení hladiny glukózy v krvi/plazmě, viz bod 4.4.

Společné použití s perorálními antikoagulancii může vést ke zvýšení hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (international normalised ratio, INR).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů týkajících se použití cefuroximu u těhotných žen. Studie se zvířaty neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Zinacef by měl být předepisován těhotným ženám pouze v případech, kdy prospěch z léčby převáží možná rizika.

Bylo prokázáno, že cefuroxim prochází placentou a v amniální tekutině i v pupečnickové krvi dosahuje po intramuskulárním nebo intravenózním podání matce terapeutických hladin.

Kojení

Cefuroxim se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Nežádoucí reakce se při terapeutických dávkách neočekávají, ačkoli riziko průjmu a mykotických infekcí sliznic nelze vyloučit. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu cefuroximem musí být učiněno po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Žádné údaje týkající se účinku sodné soli cefuroximu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Reprodukční studie se zvířaty neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky cefuroximu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě známých nežádoucích účinků však není pravděpodobné, že by cefuroxim měl vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou neutropenie, eosinofilie, přechodný vzestup hladiny jaterních enzymů nebo bilirubinu, zvláště u pacientů s již existujícím jaterním onemocněním, nebyl však prokázán škodlivý vliv na játra a reakce v místě aplikace.

Kategorie četností přiřazené nežádoucím účinkům níže jsou odhady, protože pro většinu nežádoucích účinků nejsou vhodné údaje pro výpočet incidence k dispozici. Incidence nežádoucích účinků souvisejících se sodnou solí cefuroximu se navíc může lišit v závislosti na indikaci.

Ke stanovení četnosti velmi častých až vzácných nežádoucích účinků byly použity údaje z klinických studií. Četnosti přiřazené všem ostatním nežádoucím účinkům (tj. těm, které se objevovaly s četností < 1/10 000) byly určeny převážně za použití údajů získaných po uvedení přípravku na trh a vztahují se spíše k hlášenému výskytu než ke skutečné četnosti.

Nežádoucí účinky související s léčbou, všech stupňů závažnosti, jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA, jejich četnosti a stupně závažnosti. Ke klasifikaci nežádoucích účinků byla použita následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; velmi vzácné $< 1/10\ 000$ a není známo (z dostupných údajů nelze stanovit).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Není známo
<u>Infekce a infestace</u>			prerůstání kvasinky <i>Candida</i> , prerůstání <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	neutropenie, eosinofilie, pokles koncentrace hemoglobinu	leukopenie, pozitivní Coombsův test	trombocytopenie, hemolytická anémie
<u>Poruchy imunitního systému</u>			léková horečka, intersticiální nefritida, anafylaxe, kožní vaskulitida
<u>Gastrointestinální poruchy</u>		gastrointestinální poruchy	pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	přechodné zvýšení jaterních enzymů	přechodné zvýšení bilirubinu	
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>		kožní vyrážka, kopřivka a pruritus	erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza a Stevensonův-Johnsonův syndrom, angioneurotický edém
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>			zvýšení sérového kreatininu, zvýšení dusíku močoviny v krvi a snížení clearance kreatininu (viz bod 4.4)
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	reakce v místě aplikace injekce, které mohou zahrnovat bolest a tromboflebitidu		
<p><i>Popis vybraných nežádoucích účinků</i></p> <p>Cefalosporiny jako skupina mají tendenci k absorpci na povrch buněčné membrány červených krvinek a reagují s protilátkami zaměřenými proti léku, čímž způsobují pozitivní Coombsův test (který může interferovat s křížovou zkouškou krve) a ve velmi vzácných případech hemolytickou anémii.</p> <p>Bylo pozorováno přechodné zvýšení jaterních enzymů nebo bilirubinu v séru, které je obvykle reverzibilní.</p> <p>Bolest v místě aplikace intramuskulární injekce je více pravděpodobná při vyšších dávkách. Není však pravděpodobné, že by vedla k přerušení léčby.</p>			

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil sodné soli cefuroximu u dětí je stejný jako bezpečnostní profil u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování může mít neurologické následky, včetně encefalopatie, křečí a kómatu. Příznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud nemají dostatečně sníženou dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny cefuroximu lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny II. generace, ATC kód: J01DC02

Mechanismus účinku

Cefuroxim inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií po navázání na proteiny vázající penicilin (PBP, penicillin binding protein). To vede k přerušení biosyntézy buněčné stěny (peptidoglykanu), což způsobuje lýzu bakteriální buňky a její smrt.

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na cefuroxim může být způsobena jedním nebo více následujícími mechanismy:

- hydrolýza betalaktamázy včetně (ale ne pouze) širokospektrých betalaktamáz (ESBL) a Amp-C enzymy, které mohou být indukované nebo stabilně potlačené u určitých druhů aerobních gramnegativních bakterií;
- snížení afinity proteinů vázajících penicilin k cefuroximu;
- nepropustnost zevní membrány, což omezuje přístup cefuroximu k proteinům vázajícím penicilin u gramnegativních bakterií;
- bakteriální efluxní pumpy.

U organismů se získanou rezistencí na jiné injekční cefalosporiny lze očekávat rezistenci na cefuroxim. V závislosti na mechanismu rezistence mohou organismy se získanou rezistencí na penicilin vykazovat sníženou citlivost na cefuroxim.

Hraniční hodnoty pro sodnou sůl cefuroximu

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) jsou následující:

Mikroorganismus	Hraniční hodnoty (mg/l)	
	<u>Citlivé</u>	<u>Rezistentní</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ³	poznámka ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C a G	poznámka ⁴	poznámka ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (ostatní)	≤ 0,5	> 0,5

<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Druhově nespecifické hraniční hodnoty ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵
<p>¹ Hraniční hodnoty cefalosporinů pro <i>Enterobacteriaceae</i> budou detekovat všechny klinicky významné mechanismy rezistence (včetně ESBL a plazmidem mediované AmpC). Některé kmeny, které produkují betalaktamázu, jsou citlivé nebo intermediárně rezistentní k 3. nebo 4. generaci cefalosporinů s těmito hraničními hodnotami a je třeba je hlásit, když budou zaznamenány, tzn. přítomnost nebo absence ESBL sama o sobě nemá vliv na zařazení do kategorie citlivosti. V mnoha oblastech je detekce a charakteristika ESBL doporučována nebo vyžadována za účelem kontroly infekcí.</p> <p>² Hraniční hodnoty vztahující se pouze k dávkování 1,5 g x 3 a k <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i> a <i>Klebsiella spp.</i></p> <p>³ Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je odvozena od citlivosti k methicilinu s výjimkou ceftazidimu, cefiximu a ceftibutenu, které nemají hraniční hodnoty a neměly by se tak používat k léčbě stafylokokových infekcí.</p> <p>⁴ Citlivost streptokoků skupiny A, B, C a G k cefalosporinům je odvozena od citlivosti k benzylpenicilinu.</p> <p>⁵ Hraniční hodnoty se týkají denní intravenózní dávky 750 mg x 3 a vysoké dávky alespoň 1,5 g x 3.</p>		

Mikrobiologická citlivost

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit geograficky a s časem; lokální informace o rezistenci jsou pak potřebné, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Když je to nutné, je třeba získat doporučení odborného lékaře, pokud je místní prevalence rezistence známá a pokud je užitek z použití látky alespoň u některých typů infekcí sporný.

Cefuroxim je obvykle účinný proti následujícím mikroorganismům *in vitro*.

Běžně citlivé druhy
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismy, u kterých může být problém získaná rezistence
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Citrobacter spp</i> (ostatní kromě <i>C. freundii</i>) <i>Enterobacter</i> (ostatní kromě <i>E. aerogenes</i> a <i>E. cloacae</i>) <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (ostatní kromě <i>P. penneri</i> a <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Grampozitivní anaerobní:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i>

<i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gramnegativní anaerobní:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Přirozeně rezistentní mikroorganismy
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Acinetobacter spp</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter spp</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampozitivní anaerobní:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegativní anaerobní:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Další:</u> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Legionella spp</i>

§ Všechny *S. aureus* rezistentní na methicilin jsou rezistentní na cefuroxim.

Bylo prokázáno, že *in vitro* účinnost sodné soli cefuroximu a aminoglykosidových antibiotik v kombinaci byla přinejmenším aditivní s občasným průkazem synergického účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním (i.m.) podání cefuroximu zdravým dobrovolníkům se střední maximální koncentrace v séru pohybovaly v rozmezí od 27 do 35 µg/ml pro dávku 750 mg a od 33 do 40 µg/ml pro dávku 1 000 mg a byly dosaženy během 30 až 60 minut po podání. Po intravenózním (i.v.) podání dávek 750 a 1 500 mg byly sérové koncentrace po 15 minutách přibližně 50 a 100 µg/ml.

AUC a C_{max} se zvyšovaly lineárně se zvýšením dávky při jednotlivé dávce v rozmezí od 250 do 1 000 mg po i.m. a i.v. podání. U zdravých dobrovolníků nebyla po opakovaném intravenózním podání dávky 1 500 mg každých 8 hodin prokázána akumulace cefuroximu v séru.

Distribuce

Vazba na bílkoviny byla 33 až 50% v závislosti na způsobu použité metodiky. Průměrný distribuční objem se pohyboval v rozmezí od 9,3 do 15,8 l/1,73 m² po i.m. nebo i.v. podání při rozmezí dávek od 250 do 1 000 mg. Koncentrací cefuroximu přesahujících minimální inhibiční hladiny pro běžné patogeny lze dosáhnout v tonzile, tkáních sinů, bronchiální sliznici, kostech, pleurální tekutině, kloubní tekutině, synoviální tekutině, intersticiální tekutině, žluči, sputu a komorové tekutině. Při zánětu mozkových blan prochází cefuroxim hematoencefalickou bariérou.

Biologická transformace

Cefuroxim není metabolizován.

Eliminace

Cefuroxim se vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Sérový poločas po i.m. nebo i.v. injekci je přibližně 70 minut. Během 24 hodin po podání dochází k téměř úplnému vychytání (85 až 90 %) nezměněného cefuroximu v moči. Většina cefuroximu se vyloučí během prvních 6 hodin. Průměrná renální clearance se pohybuje v rozmezí od 114 do 170 ml/min/1,73 m² po i.m. nebo i.v. podání při rozmezí dávek od 250 do 1 000 mg.

Zvláštní populace

Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyl po jednorázovém podání i.v. bolusové injekce 1 000 mg cefuroximu ve formě sodné soli pozorován rozdíl ve farmakokinetice.

Starší pacienti

Po i.m. nebo i.v. podání je absorpce, distribuce a exkrece cefuroximu u starších pacientů podobná jako u mladších pacientů s odpovídajícími renálními funkcemi. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost, že budou mít snížené renální funkce, je třeba u nich věnovat pozornost výběru dávky cefuroximu a může být vhodné monitorovat renální funkce (viz bod 4.2).

Pediatrickí pacienti

Bylo prokázáno, že u novorozenců je podle gestačního věku sérový poločas cefuroximu významně prodloužený. U starších kojenců (ve věku > 3 týdny) a u dětí však byl zaznamenaný sérový poločas 60 až 90 minut podobný poločasu pozorovanému u dospělých pacientů.

Porucha funkce ledvin

Cefuroxim je primárně vylučován ledvinami. Stejně jako u všech takových antibiotik se u pacientů se zřejmou poruchou funkce ledvin (tj. $Cl_{Cr} < 20$ ml/min) doporučuje snížení dávky cefuroximu ke kompenzaci jeho pomalejší exkrece (viz bod 4.2). Cefuroxim je účinně odstraňován hemodialýzou a peritoneální dialýzou.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že je cefuroxim primárně eliminován ledvinami, neočekává se, že by porucha funkce jater měla vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Bylo prokázáno, že u cefalosporinů je nejdůležitějším farmakokineticko-farmakodynamickým indexem korelujícím s *in vivo* účinností procento dávkovacího intervalu (% T), tedy koncentrace nevázané látky, která zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) cefuroximu pro jednotlivé cílové druhy (tj. % T > MIC).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící kancerogenitu nebyly provedeny, k dispozici však nejsou žádné důkazy, které by naznačovaly na karcinogenní potenciál.

Aktivita gama-glutamyl-transpeptidázy v moči potkanů je inhibována různými cefalosporiny, hladina inhibice je však u cefuroximu nižší. To může mít význam při interferenci s klinickými laboratorními testy u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro injekční/infuzní roztok

3 roky

Po rekonstituci může být injekční roztok uchováván po dobu 5 hodin při teplotě do 25 °C, nebo po dobu 72 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Po rekonstituci může být infuzní roztok uchováván po dobu 3 hodin při teplotě do 25 °C, nebo po dobu 72 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být tato doba delší než 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování po rekonstituci jsou uvedené v bodu 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého bezbarvého skla s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s odklopným plastovým krytem obsahuje cefuroximum 750 mg nebo 1,5 g (jako cefuroximum natrium) prášek pro injekční/infuzní roztok.

Injekční lahvičky s cefuroximem jako prášek mohou být také dodávány s ampulemi vody pro injekci jako rozpouštědlo.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod pro rekonstituci

Tabulka 4. Doplnující objemy a koncentrace roztoků, které mohou být užitečné, pokud jsou vyžadovány frakcionované dávky

Doplňující objemy a koncentrace roztoků, které mohou být užitečné, pokud jsou vyžadovány frakcionované dávky				
<u>Velikost injekční lahvičky</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Fyzikální stav</u>	<u>Množství vody, které je potřeba přidat (ml)</u>	<u>Přibližná koncentrace cefuroximu (mg/ml)**</u>
750 mg prášek pro injekční/infuzní roztok				
750 mg	intramuskulárně	suspenze	3 ml	216
	intravenózní bolus	roztok	alespoň 6 ml	116
	intravenózní infuze	roztok	alespoň 6 ml*	116
1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok				
1,5 g	intramuskulárně	suspenze	6 ml	216
	intravenózní bolus	roztok	alespoň 15 ml	94
	intravenózní infuze	roztok	15 ml*	94

* Rekonstituovaný roztok, který je třeba přidat k 50 nebo 100 ml kompatibilního infuzního roztoku (viz informace týkající se kompatibility níže)

** Výsledný objem roztoku cefuroximu v rekonstitučním médiu je zvýšen vlivem objemového faktoru léčivé látky, což vede k uvedeným koncentracím v mg/ml.

Kompatibilita

1,5 g sodné soli cefuroximu rekonstituované s 15 ml vody na injekci lze přidat k injekci metronidazolu (500 mg/100 ml).

1,5 g sodné soli cefuroximu je kompatibilní s azlocilinem 1 g (v 15 ml) nebo 5 g (v 50 ml).

Sodnou sůl cefuroximu (5 mg/ml) lze použít v 5% w/v nebo 10% w/v injekci xytilolu.

Sodná sůl cefuroximu je kompatibilní s vodným roztokem obsahujícím až 1 % lidokain-hydrochloridu.

Sodná sůl cefuroximu je kompatibilní s následujícími infuzními tekutinami:

0,9% w/v injekční roztok chloridu sodného

5% injekční roztok glukózy

0,18% w/v infuzní roztok chloridu sodného a 4% injekční roztok glukózy

5% injekční roztok glukózy a 0,9% w/v injekční roztok chloridu sodného

5% injekční roztok glukózy a 0,45% injekční roztok chloridu sodného

5% injekční roztok glukózy a 0,225% injekční roztok chloridu sodného

10% injekční roztok glukózy

Laktátový Ringerův injekční roztok

Injekční roztok natrium-laktátu M/6

Složený roztok natrium-laktátu (Hartmannův infuzní roztok).

Stabilita sodné soli cefuroximu v 0,9% w/v injekčním roztoku chloridu sodného a 5% injekčním roztoku glukózy není ovlivněna přítomností dinatrium-hydrokortison-fosfátu.

Sodná sůl cefuroximu je rovněž kompatibilní po přimíchání do i.v. infuze obsahující:

heparin (10 a 50 jednotek/ml) v 0,9% w/v injekčním roztoku chloridu sodného; chlorid draselný (10 a 40 mekv/l) v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zinacef 750 mg: 15/171/81-A/C
Zinacef 1,5 g: 15/171/81-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 9. 1981

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

12.5.2021