

Збирен извештај за особините на лекот

1. Име на лекот:

Zinnat гранули за перорална суспензија, 125mg/5ml,

2. Квалитативен и квантитативен состав

Zinnat гранули за перорална суспензија, 125mg/5ml

Cefuroxime 125mg на 5 ml (како 150mg cefuroxim axetil)

Ексципиенти со познат ефект:

Zinnat 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензија

Содржи 0.021 g аспартам (E951) на 5 ml доза

Содржи 3 g сукроза на 5 ml доза

Содржи 6 mg пропилен гликол (E1520) на 5 ml доза

Содржи 4.5 mg бензил алкохол (E1519) на 5 ml доза

За целосна листа на ексципиенти, види дел 6.1

3. Фармацевтска форма:

125mg/5ml, гранули за перорална суспензија.

Гранули за перорална суспензија

4. Клинички карактеристики

4.1 Терапевтски индикации

Zinnat е индициран за третман на следниве инфекции кај возрасни и деца на возраст од 3 месеци (видете го делот 4.4 и 5.1)

- Акутен стрептококен тонзилитис и фарингитис
- Акутен бактериски синуситис
- Акутен отитис медиа
- Акутни егзацербации на хроничен бронхит
- Циститис
- Пиелонефритис
- Некомплицирани инфекции на кожа и меки ткива
- Треман на рана Лајмска болест

Треба да се обрне внимание на официјалните препораки за соодветна употреба на антибиотиците.

4.2. Дозирање и начин на употреба



Дозирање

Вообичаена терапија е седум дена (може да се движи од пет до десет дена)

Табела 1. Возрасни и деца (≥ 40 kg)

Индикација	Дозирање
Акутен тонзилитис и фарингитис, акутен бактериски синуситис	250 mg двапати дневно
Акутен otitis media	500 mg двапати дневно
Акутни егзацербации на хроничен бронхитис	500 mg двапати дневно
Циститис	250 mg двапати дневно
Пиелонефритис	250 mg двапати дневно
Неkomplицирани инфекции на кожа и меки ткива	250 mg двапати дневно
Лајмска болест	500 mg двапати дневно за 14 дена (во опсег 10 до 21 ден)

Табела 2. Деца (<40 kg)

Индикација	Дозирање
Акутен тонзилитис и фарингитис, акутен бактериски синуситис	10 mg/kg двапати дневно до максимум од 125 mg двапати дневно
Деца на возраст од две години или постари со отитис медиа или, каде што е соодветно, со потешки инфекции	15 mg/kg двапати дневно до максимум од 250 mg двапати дневно
Циститис	15 mg/kg двапати дневно до максимум од 250 mg двапати дневно
Пиелонефритис	15 mg/kg двапати дневно до максимум од 250 mg двапати дневно за 10 до 14 дена
Неkomplицирани инфекции на кожа и меки ткива	15 mg/kg двапати дневно до максимум од 250 mg двапати дневно
Лајмска болест	15 mg/kg двапати дневно до максимум од 250 mg двапати дневно за 14 дена (10 до 21 ден)

Нема искуства за користење на Zinnat кај деца, на возраст помала од 3 месеци.

Cefuroxime axetil таблетите и cefuroxime axetil гранулите за перорална суспензија не се биеквивалентни и не се заменливи на основа милиграм-за-милиграм (видете го делот 5.2).

Zinnat гранули за перорална суспензија 125mg/5ml,



Кај новороденчиња (на возраст од 3 месеци) и деца со индекс на телесна тежина помала од 40kg, се препорачува прилагодување на дозата според телесната тежина или возраста. Дозата кај новороденчиња и деца на возраст од 3 месеци до 18 години е 10 mg/kg двапати дневно за повеќето инфекции, до максимум од 250 mg дневно. Кај отитис медиа или потешки инфекции, препорачаната доза е 15 mg/kg двапати дневно до максимум од 500 mg дневно.

Следните две табели, поделени по возрастна група, служат како водич за поедноставена администрација, пример одмерна лажичка (5 ml), за 125 mg /5 ml или 250 mg /5 ml мултидозна суспензија, доколку е обезбедена, и 125 mg или 250 mg за кесички со единечни дози.

Табела 3. 10 mg/kg дозирање за повеќето инфекции

Возраст	Доза (mg) двапати дневно	Волумен по доза (ml)		Број на кесички по доза	
		125 mg	250 mg	125 mg	250 mg
3 до 6 месеци	40 до 60	2.5	-	-	-
6 месеци до 2 години	60 до 120	2.5 до 5	-	-	-
2 до 18 години	125	5	2.5	1	-

Табела 4. 15 mg/kg дозирање за отитис медиа и потешки инфекции

Возраст	Доза (mg) двапати дневно	Волумен по доза (ml)		Број на кесички по доза	
		125 mg	250 mg	125 mg	250 mg
3 до 6 месеци	60 до 90	2.5	-	-	-
6 месеци до 2 години	90 до 180	5 to 7.5	2.5	1 (125 mg)	-
2 до 18 години	180 до 250	7.5 to 10	2.5 to 5	2 (250 mg)	1 (250 mg)

За да се зголеми комплијансата и подобри точноста во дозирањето кај многу млади деца, заедно со мултидозното шише може да се испорача и шприц за дозирање.

Доколку е потребно, шприцот за дозирање може да се користи и за повозрасни деца (Ве молиме погледнете ја табелата за дозирање подолу).

За дозирање на 10mg/kg при користење на 125mg/5ml суспензија кај дете кое тежи „W” kg: потребните ml од суспензијата ќе бидат: $(10 \times W \times 5)/125$.

Во табелата подолу се прикажани примери со калкулации на дози, при користење на педијатрискиот шприц за дозирање, изразени во ml или mg, базирано на тежината на детето во kg.



Табела 5. 10 mg/kg/доза (Педијатриски шприц за дозирање)

Тежина на дете (kg)	Дозирање двапати на ден (mg)	125 mg/5 ml доза двапати ден (ml)
4	40	1.6
6	60	2.4
8	80	3.2
10	100	4.0
12	120	4.8

За дозирање на 15 mg/kg при користење на 125mg/5ml суспензија кај дете кое тежи „W“ kg: потребните ml од суспензијата ќе бидат: $(15 \times W \times 5)/125$

Во табелата подолу се прикажани примери со калкулации на дози, при користење на педијатрискиот шприц за дозирање, изразени во ml или mg, базирано на тежината на детето во kg.

Табела 6. 15 mg/kg/доза (Педијатриски шприц за дозирање)

Тежина на дете (kg)	Дозирање двапати на ден (mg)	125 mg/5 ml доза двапати ден (ml)
4	60	2.4
6	90	3.6
8	120	4.8
10	150	6.0
12	180	7.2
14	210	8.4
16	240	9.6

Бубрежно оштетување

Безбедноста и ефикасноста на cefuroxime ахетил кај пациенти со бубрежно оштетување не е утврдена.

Cefuroxime примарно се излучува преку бубрезите. Кај пациенти со значително оштетување на бубрежната функција, се препорачува намалување на дозирањето на cefuroxime, за да се компензира побавната екскреција. Cefuroxime ефикасно се отстранува со дијализа.

Табела 5. Препорачано дозирање на Zinnat кај бубрежно оштетување

Креатинин клиренс	T _{1/2} (часови)	Препорачано дозирање
≥30 ml/min/1.73 m ²	1.4–2.4	Не е потребно прилагодување на дозата (стандардно дозирање од 125 mg до 500 mg дадено двапати дневно)
10-29 ml/min/1.73 m ²	4.6	Стандардна индивидуална доза дадена на секои 24 часа



<10 ml/min/1.73 m ²	16.8	Стандардна индивидуална доза дадена на секои 48 часа
За време на хемодијализа	2–4	Дополнителна единечна стандардна индивидуална доза треба да се даде на крајот од секоја дијализа

Оштетување на црниот дроб

Нема расположливи податоци за пациенти со оштетување на црниот дроб. Бидејќи cefuroxime примарно се елиминира преку бубрезите, постоењето на дисфункција на црниот дроб не се очекува да има влијание на фармакокинетиката на cefuroxime.

Начин на администрација

Гранули за припрема на перорална суспензија од 125mg/5ml

За перорална употреба

За оптимална апсорпција cefuroxime ахетил пероралната суспензија треба да се зема со храна.

За инструкции во врска со реконституцијата на овој лек пред администрацијата, видете го делот 6.6.

Во зависност од дозирањето, достапни се и други формулации на лекот.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на cefuroxime или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

Пациенти со позната хиперсензитивност на цефалоспорински антибиотици.

Историја на тешка хиперсензитивност (пр. анафилактичка реакција) на некој друг тип на бета-лактамски антибактериски лекови (пеницилини, монобактами и карбапанеми).

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања:

Хиперсензитивни реакции

Со внимание да се дава кај пациенти кои имаат претходна историја на алергиска реакција на пеницилин и други бета-лактамски антибиотици, бидејќи постои ризик од вкрстена преосетливост. Како и за сите бета-лактамски антибактериски супстанции, биле пријавени сериозни и повремено фатални хиперсензитивни реакции. Во случаи на тешки хиперсензитивни реакции, третманот со cefuroxime мора да се дисконтинуира веднаш и мора да се иницираат соодветни итни мерки.

Пред почетокот на третманот, треба да се испита дали кај пациентот постои претходна историја на тешки хиперсензитивни реакции на cefuroxime, на други цефалоспорини или на било кој друг бета-лактамски лек. Cefuroxime треба со претпазливост да се дава кај пациенти со историја на не-тешка хиперсензитивност на други бета-лактамски лекови.



Jarisch-Herxheimer реакција

Jarisch-Herxheimer реакција била забележана после третманот на Лајмската болест со cefuroxime axetil. Се јавува како резултат на бактерицидната активност на cefuroxime axetil на бактерискиот причинител на Лајмската болест, спирохетата *Borrelia burgdorferi*. На пациентите треба да им се укаже дека ова е честа и обично минлива последица од примената на антибиотиците при третман на Лајмската болест (видете го делот 4.8).

Прекумерен раст на не-чувствителните микроорганизми

Како и со другите антибиотици, употребата на cefuroxime axetil може да резултира со прекумерен раст на кандида. Пролонгираното користење може исто така да резултира со прекумерен раст на други не-чувствителни микроорганизми (пр. ентерококи и *Clostridium difficile*), поради што можно е да се појави потреба од прекин на третманот (видете го делот 4.8)

Антибактерискиот псеудомембранозен колитис поврзан со активата супстанција, е пријавен кај приближно сите антибактериски лекови, вклучувајќи cefuroxime и може да варира во тежината од лесно до животозагрозувачки. Треба да се размисли за оваа дијагноза кај пациенти со дијареа за време на или по администрацијата на cefuroxime (видете го делот 4.8). Треба да се земе во предвид дисконтинуирање на терапијата со cefuroxime и администрација на специфичен третман за *Clostridium difficile*. Не треба да се даваат лекови кои ја инхибираат перисталтиката (видете го делот 4.8).

Интерференција со дијагностички тестови

Развојот на позитивен Coomb-тест поврзан со употребата на cefuroxime може да се влијае на вкрстеното совпаѓање на крвта (видете го делот 4.8).

Бидејќи лажно негативен резултат може да се појави во ферицијаниден тест, се препорачува да се користи метод со глюкоза оксидаза или хексокиназа, со цел да се детерминира нивото на глюкоза во крвта/плазмата, кај пациенти кои примаат cefuroxime axetil.

Важни информации за ексипиентите

Гранули за припрема на перорална суспензија од 125mg/5ml

Кога се третираат пациенти со дијабет, треба да се земе во предвид содржината на сахароза (сукроза) во суспензијата и гранулите cefuroxime axetil, и да се даде соодветен совет.

125mg/5ml гранули за припрема на перорална суспензија

Содржи 3 g сахароза (сукроза) во доза од 5 ml.

Содржи 6 mg пропилен гликол (E1520) во доза од 5 ml.

Содржи 4.5 mg бензил алкохол (E1519) во доза од 5 ml. Бензил алкохол може да предизвика алергични реакции.

Суспензијата cefuroxime axetil содржи аспартам, кој е извор на фенилаланин и затоа треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со фенилкетонурија. Не постојат



претклинички ниту клинички податоци за проценка на користењето на аспартам кај деца под 12 неделна возраст.

4.5 Интеракции со други лекови и други типови на интеракции

Лековите кои ја намалуваат желудочната киселост може да резултираат со пониска биорасположливост на cefuroxime axetil и создаваат можност за запирање на ефектот на зголемена апсорпција по јадење, споредено со онаа доколку лекот се зема на гладно.

Cefuroxime axetil може да влијае на цревната флора, водејќи до намалување на реабсорпцијата на естроген и намалена ефикасност на комбинираните орални контрацептиви.

Cefuroxime се излучува со гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. Не се препорачува истовремена употреба на пробенецид. Истовремена администрација на пробенецид сигнификантно ја зголемува максималната (пик) концентрација, делот под временската крива за серумска концентрација и елиминацијата на полуживотот на cefuroxime.

Истовремена употреба со орални антикоагуланти може да даде пораст на зголемено INR (INR).

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Постојат ограничени податоци за употребата на cefuroxime кај бремени жени. Студии кај животни покажале дека нема штетни ефекти на бременоста, ембрионалниот и феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој. Zinnat треба да им биде пропишан на бремени жени само доколку бенефитот од него е поголем од ризикот.

Доење

Cefuroxime се излучува во хуманото млеко во мали количини. Несакани ефекти не се очекуваат во терапевтски дози, иако ризикот од дијареа и фунгални инфекции на мукозните мембрани не може да се исклучат. Доењето може да треба да биде прекинато како резултат на овие ефекти. Можноста за сензибилизација треба да се земе во предвид. Cefuroxime треба да се користи за време на доење, само откако лекарот ќе изврши проценка на бенефитот/ризикот.

Фертилитет

Нема податоци за ефектот на cefuroxime axetil на фертилитетот кај луѓето. Репродуктивните студии кај животни, не покажале ефекти врз фертилитетот.

4.7 Влијание на способноста за возење и работа со машини

Нема изведени студии за влијанието врз способноста за возење и управување со машини. Меѓутоа, бидејќи овој лек може да предизвика вртоглавица, пациентите треба да бидат предупредени со внимателност да возат или управуваат со машини.



4.8 Несакани реакции

Најчестите несакани реакции се прекумерен раст на *Candida*, еозинофилија, главоболка, вртоглавица, гастроинтестинални тегоби и минливо зголемување на ензимите на црниот дроб.

Категориите за фреквенција на несаканите реакции наведени подолу, се проценки, бидејќи за повеќето реакции (на пример од плацебо-контролирани студии), нема расположливи податоци за калкулирање на инциденцата. Дополнително, инциденцата на несаканите реакции поврзани со *cefuroxime axetil* може да варира според индикацијата.

За детерминирање на фреквенцијата од многу чести до ретки несакани реакции, биле употребени податоци од големи клинички студии. Фреквенциите на сите други несакани реакции (пр. оние кои се појавуваат на $<1/10,000$) биле главно детерминирани употребувајќи пост-маркетиншки податоци и се однесуваат повеќе на стапката на пријавување отколку на вистинската фреквенција. Нема расположливи податоци од плацебо-испитување. Онаму каде што инцидентите биле калкулирани од клинички податоци, тие биле базирани на податоци поврзани со лекот (проценети од испитувачот). Во рамките на групирање на секоја фреквенција, несаканите ефекти се презентирани со опаѓачки редослед по сериозност.

Несаканите реакции поврзани со третманот, сите степени, се наведени подолу, според MedDRA систем на класификација на органи, фреквенција и степен на тежина. Следната конвенција била прилагодена за класификација на фреквенција: многу чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, помалку чести (помалку вообичаени) $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$, ретки $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$, многу ретки $< 1/10,000$ и непознати (не може да биде проценето од расположливите податоци).

Систем класификација на органи	Чести	Помалку чести (помалку вообичаени)	Непознати
<u>Инфекции и инфестации</u>	Прекумерен раст на <i>Candida</i>		Прекумерен раст на <i>Clostridium difficile</i>
<u>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</u>	Еозинофилија	Позитивен Coomb's тест, тромбоцитопенија, леукопенија (понекогаш длабока)	Хемолитичка анемија
<u>Нарушување на имуниот систем</u>			Треска од лекот, серумска болест, анафилакса, Jarisch- Herxheimer реакција
<u>Нарушување на нервниот систем</u>	Главоболка, вертоглавица		
<u>Гастроинтестинални</u>	Дијареа,	Повраќање	Псеудомембранозен



<u>нарушувања</u>	гадење, абдоминална болка		колитис (видете го делот 4.4)
<u>Хепатобилијарни нарушувања</u>	Минливо зголемување на нивоата на хепаталните ензими		Жолтица (предоминантно холестатска), хепатитис
<u>Нарушувања на кожа и поткожно ткиво</u>		Раш на кожата	Уртикарија, пруритус, еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза (егзантематска некролиза) (видете нарушувања на имуниот систем) ангионеуротичен едем
<i>Опис на селектираните несакани реакции</i> Цефалоспорините како класа тежнеат кон апсорбирање на површината на клеточната мембрана на црвените крвни клетки и реагираат со антителата насочени против лекот за да продуцираат позитивен Coombs' тест (што може да резултира со вкрстено-совпаѓање на крвта) и многу ретко хемолитичка анемија. Биле забележани минливи зголемувања на серумските ензими на црниот дроб, кои се вообичаено реверзибилни.			

Педијатриска популација

Безбедносниот профил на cefuroxime ахетил кај деца е конзистентен со профилот кај возрасни.

Пријавување на несакани дејства

Од особена важност е пријавување на суспектни несакани дејства по регистрирањето на лекот. Тоа овозможува континуирано следење на балансот помеѓу користа и ризикот од медицинскиот производ. Здравствените работници треба да го пријават секое несакано дејство преку националниот систем за пријавување на несакани дејства.

"Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>."

4.9 Предозирање

Предозирањето може да доведе до невролошки секвели вклучувајќи енцефалопатија, конвулзии и кома. Симптомите за предозирање може да се појават ако дозата не е соодветно редуцирана кај пациенти со ренално оштетување (видете го делот 4.2 и 4.4).



Серумските вредности на cefuroxime може да бидат редуцирани при хемодијализа и перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: антибактерици за системска употреба, втора генерација на цефалоспорини, АТС код: J01DC02

Механизам на дејство

Cefuroxime axetil подлежи на хидролиза со естераза ензими до активен антибиотик, cefuroxime.

Cefuroxime ја инхибира синтезата на бактерискиот клеточен сид, по соединувањето на пеницилин врзувачките протеини (penicillin binding proteins-PBPs). Ова резултира со прекинување на биосинтезата на клеточниот сид (peptidoglycan), што доведува до лиза на бактериската клетка и смрт.

Механизам на резистентност

Бактериската резистенција на cefuroxime може да биде резултат на еден или повеќе од следниве механизми:

- хидролиза со бета-лактамази вклучувајќи (но, не ограничувајќи се на) бета лактамази со продолжен спектрум (ESBLs), и AmpC ензими кои можат да бидат индуцирани или стабилно ослободувани (дерепресирани) од одредени аеробни Грам негативни бактериски видови;
- намален афинитет на пеницилин-врзувачки протеини за cefuroxime;
- непромеабилна надворешна мембрана, која не дозволува пристап на cefuroxime до пеницилин-врзувачките протеини кај Грам-негативни бактерии;
- бактериски ефлукс (efflux) пумпи.

Организмите кои имаат стекната резистентност на други инјектибилни цефалоспорини, се очекува да бидат резистентни на cefuroxime.

Зависно од механизмот на резистенција, организмите со стекната резистентност на пеницилини може да покажат намален сензибилитет или резистентност на cefuroxime.

Гранични концентрации на Cefuroxime axetil

Граничните концентрации на минималната инхибиторна концентрација (MIC) објавена од Европската комисија за Антимикробно тестирање за сензибилност (EUCAST), се претставени подолу:



Микроорганизам	Гранична концентрација (mg/L)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	≤8	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note ³	Note ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C и G	Note ⁴	Note ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.25	>0.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.125	>1
Гранични концентрации не поврзани со видови (species) ¹	IE ⁵	IE ⁵

¹ Граничните концентрации на цефалоспорини за *Enterobacteriaceae* ќе ги детектираат сите клинички важни механизми на резистенција (вклучувајќи ESBL и плазмид посредувано AmpC). Некои видови кои продуцираат бета-лактамази се чувствителни или интермедијарни на 3-та или 4-та генерација на цефалоспорини со овие гранични вредности и треба да се пријават како што ќе се изолираат, т.е. присуството или отсуството на ESBL не секогаш влијае на категоризацијата на чувствителност. Во многу области детекцијата или карактеризацијата на ESBL е препорачлива или задолжителна, со цел да се контролира инфекцијата.

² Само некомплицирани УТИ (cystitis) (видете го делот 4.1).

³ Чувствителноста на staphylococci на цефалоспорини е изведена од чувствителноста на methicillin, освен за ceftazidime и cefixime и ceftibuten, кои немаат гранични вредности и не треба да се употребуваат за инфекции предизвикани од стафилокока.

⁴ Бета-лактамската чувствителност на бета-хемолитични стрептококни групи A, B, C и G се изведува од чувствителноста на penicillin.

⁵ Не постојат доволни докази дека видовите кои се во прашање, се добра цел на терапијата со лекот. Може да биде пријавена MIC со коментар, но без придружната S или R-категоризација.

S=сензибилна, R=резистентна

Микробиолошка чувствителност

Преваленцата на стекната резистентност за селектирани видови може да варира географски и временски, и поради тоа, од особено значење е достапност на локални информации за резистентност, особено кога се третираат сериозни инфекции. По потреба, треба да се побара совет од експерт во случаи кога локалната преваленца на резистентност е таква што го доведува во прашање дејството на cefuroxim ахетил кај најмалку неколку типови на инфекции.

Cefuroxime е вообичаено активен против следниве микроорганизми *in vitro*.



Вообичаено чувствителни видови
<u>Грам-позитивни аероби:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin чувствителен)* <i>Coagulase negative staphylococcus</i> (коагулаза-негативни стафилококи (methicillin сензибилни) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Грам-негативни аероби:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Спирохети:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Микроорганизми за кои стекнатата резистентност може да претставува проблем
<u>Грам-позитивни аероби:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Грам-негативни аероби:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (освен <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i>
<u>Грам-позитивни анаероби:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Грам-негативни анаероби:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Инхерентни резистентни микроорганизми
<u>Грам-позитивни аероби:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Грам-негативни аероби:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Грам-негативни анаероби:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Други:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

*Сите метицилин-резистентни *S.aureus* се резистентни на cefuroxime.



5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

После перорална администрација cefuroxime axetil се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт и рапидно се хидролизира во интестиналната мукоза и крвта за да се ослободи cefuroxime во циркулацијата. Оптимална апсорпција се постигнува кога се администрира кратко по оброк.

По администрацијата на cefuroxime axetil таблетите, пикот на серумски концентрации (2,1 mcg /ml за доза од 125 mg, 4.1 mcg /ml за доза од 250 mg, 7.0 mcg /ml за доза од 500 mg и 13.6 mcg/ml за доза од 1000 mg) се постигнува приближно 2 до 3 часа после дозирање, кога се зема со храна. Стапката на апсорпција на cefuroxime од суспензијата е редуцирана, споредено со таблетите, водејќи до подоцнежен, понизок пик на серумско ниво и намалена системска биорасположливост (4 до 17% помалку). Cefuroxime axetil пероралната суспензија не била биоеквивалентна на cefuroxime axetil таблетите кога се тестирала кај здрави возрасни луѓе и поради тоа не може да се заменува на основа милиграм-за-милиграм (видете го делот 4.2). Фармакокинетиката на cefuroxime е линеарна на ширината на оралното дозирање од 125 до 1000 mg. Не се појавила акумулација на cefuroxime после повторувани орални дози од 250 до 500 mg.

Дистрибуција

Врзувањето на протеините е назначено од 33 до 50% зависно од методологијата која се употребува. По единечна доза на cefuroxime axetil 500 mg таблети кај 12 здрави волонтери, волуменот на дистрибуција бил 50L (CV%=28%). Концентрациите на cefuroxime над минималните инхибиторни вредности за честите патогени може да бидат постигнати кај тонзили, синусни ткива, бронхијална мукоза, коски, плеврална течност, течност на зглобови, синовијална течност, интерстицијална течност, жолчка, спутум и очната течност. Cefuroxime ја минува мозочно-крвната бариера кога мозочните обвивки (менингите) се воспалени.

Биотрансформација

Cefuroxime не се метаболизира.

Елиминација

Серумскиот полуживотот е помеѓу 1 и 1,5 час. Cefuroxime се екскретира преку гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. Бубрежниот клиренс се движи помеѓу 125 и 148 ml/min/1.73 m².

Посебни возрасни популации

Пол

Нема разлики во фармакокинетиката на cefuroxime кога се разгледува помеѓу мажи и жени.



Повозрасни

Не е потребна посебна претпазливост кај повозрасни пациенти со нормална бубрежна функција за дози најмногу до нормален максимум од 1 g дневно. За повозрасните пациенти е поверојатно да имаат намалена бубрежна функција и затоа дозата треба да биде прилагодена во сооднос со бубрежната функција кај повозрасните (видете го делот 4.2).

Педијатриска популација

Кај постари новороденчиња (на возраст >3 месеци) и кај деца, фармакокинетиката кај cefuroxime е слична на онаа која е забележана кај возрасни.

Нема расположливи клинички податоци за употребата на cefuroxime ахетил кај деца на возраст под 3 месеци.

Бубрежно оштетување

Не се испитани безбедноста и ефикасноста на cefuroxime ахетил кај пациенти со бубрежна инсуфициенција.

Cefuroxime примарно се екскретира преку бубрезите. Така, како и кај сите слични антибиотици, кај пациенти со забележително оштетување на бубрежната функција (пр. Cr <30 ml/минута) се препорачува дозирањето на cefuroxime да биде редуцирано за да ја компензира бавната екскреција (видете го делот 4.2). Cefuroxime ефективно се отстранува со дијализа.

Оштетување на црниот дроб

Нема расположливи податоци за пациенти со оштетување на црниот дроб. Бидејќи cefuroxime примарно се елиминира преку бубрезите, присуството на хепаталната дисфункција не се очекува да има ефект на фармакокинетиката на cefuroxime.

Фармакокинетски/фармакодинамичен сооднос

За цефалоспорините, најважниот фармакокинетички-фармакодинамички индекс што корелира со *in vivo* ефикасноста, е претставен како процент од дозниот интервал (%T) во кој неврзаната концентрација останува над минималната инхибиторна концентрација (MIC) на cefuroxime за индивидуални целни типови (т.е. %T>MIC).

5.3 Предклинички безбедносни податоци

Не-клиничките податоци укажуваат дека нема посебни ризици за луѓето, базирано на безбедносни фармаколошки студии, повторувана дозна токсичност, генотоксичност и токсичност за репродукција и развој. Не се изведени студии за карциногеност, меѓутоа нема доказ кој укажува на карциноген потенцијал.

Гама глутамил транспептидазната активност во урина на стаорци е инхибирана од различни цефалоспорини, сепак нивото на инхибиција е помало со cefuroxime. Ова може да има сигнификантност во интерференцијата при клинички лабораториски тестирања кај луѓето.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ИНФОРМАЦИИ

6.1 Листа на ексипиенси

Zinnat гранули за припрема на перорална суспензија 125mg/5ml.

Аспартам (E951)

Ксантанска гума

Ацесулфам калиум (E950)

Повидин К30

Стеаринска киселина

Сукроза

Tutti Frutti вкус (содржи пропилен гликол (E1520))

Прочистена вода

6.2 Инкомпатибилност

Позитивен Coomb's тест бил пријавен за време на третман со цефалоспорини- овој феномен може да влијае на испитувањата на крвта

6.3 Рок на употреба

Рокот на употреба на нерастворена Zinnat суспензија е 24 месеци од датумот на производство, чувано на 30°C. Реконституираната суспензија на температура од 2 до 8°C е стабилна 10 дена.

6.4 Начин на чување

Zinnat, гранули за перорална суспензија - треба да се чува под 30°C.

За условите на чување по реконституција на Zinnat суспензија, видете дел 6.3

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Zinnat гранули за перорална суспензија

Zinnat суспензијата се испорачува како суви, бели до кремасти гранули со „тути фрути“ вкус. По реконституцијата, како што е препорачано, се обезбедува еквивалент на 125mg cefuroxime (како cefuroxime axetil) на 5 ml суспензија.

Zinnat суспензија се испорачува со 50 ml, Ph.Eur Тип III, стаклени шишиња со килибарна боја покриени со мембрана залепена со топлина од 125mg/5ml..

6.6. Посебни предупредувања за отстранување и ракување

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните барања.

Инструкции за конституција/администрација

Пред употреба, шишето треба силно да се протресе.



Реконституираната суспензија, доколку е чувана во фрижидер на температура од 2 до 8 °C, може да се чува до 10 дена.

По желба, Zinnat суспензијата од мултидозните шишиња може понатамошно да се раствори во ладен овошен сок или млечен напиток и треба веднаш да се администрира.

Упатство за реконституирање на суспензија во мултидозните шишиња :

1. Протресете го шишето за да се ослободи содржината. Сите гранули треба да бидат ослободени во шишето. Отстранете го капачето и заштитната мембрана. Доколку мембраната е оштетена или не е присутна, производот треба да се врати на фармацевтот.
2. Додадете ја целата количина на ладна вода како што е наведено на етикетата или до линијата на чашката (доколку е обезбедена). Доколку водата претходно била зовриена мора да се олади до собна температура, пред да се додаде. Не ја мешајте содржината на Zinnat гранулите за перорална суспензија со врели или топли напитки. Треба да се користи ладна вода за да се избегне згуснување на суспензијата.
3. Вратете го капачето. Оставете го шишето да постои за да се овозможи водата целосно да ги потопи гранулите; за тоа ќе бидат потребна 1 минута.
4. Превртете го шишето надолу и добро протресете (најмалку 15 секунди) се додека гранулите не се измешаат со водата.
5. Исправете го шишето и добро протресете најмалку уште 1 минута додека гранулите не се измешаат со водата..

Чувајте ја Zinnat супензијата во фрижидер на температура од 2 до 8 °C (да не се замрзнува) и оставете ја да се стабилизира најмалку еден час пред земање на првата доза. Реконституираната суспензија, доколку се чува во фрижидер, на 2 до 8 °C може да се користи до 10 дена.

Секогаш протресете го шишето пред употреба на лекот. Приложени се шприц за дозирање или лажичка за да се администрира секоја доза.

Упатство за користење на шприц за дозирање (доколку е присутен)

1. Отстранете го капачето од шишето и вметнете го шприцот во вратот на шишето. Пристиснете го целосно надолу се додека не се прилагоди цврсто на вратот. Превртете ги шишето и шприцот.
2. Извлекете го клипот од цилиндерот се' додека крајот на цилиндерот не се изедначи со ознаката на клипот која одговара на бараната доза.
3. Свртете го шишето и шприцот во исправена позиција. Додека го држите шприцот и клипот за да се осигурате дека клипот не се мрда, извлекете го шприцот од шишето оставајќи го пластичниот прстен на вратот на шишето.
4. Со пациентот седнат во исправена позиција, наместете го шприцот во устата на пациентот, свртен кон внатрешноста на образот.



5. Притиснете го клипот од шприцот бавно да се истисне лекот без да се предизвика задавување. НЕ ГО истиснувајте лекот во млаз.

6. По давањето на дозата наместете го капачето на шишето без да го отстранувате пластичниот прстен. Расклопете го шприцот и измијте го со ладна вода за пиење. Оставете ги клипот и цилиндарот да се исушат природно.

7. Носител на одобрение за ставање на лек во промет

ГлаксоСмитКлајн Експорт Лимитед Лондон, Велика Британија,
Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр.1/4/мезанин
1000 Скопје
Република Македонија
Тел. +389 2 3298 766



8. Број на решение за ставање на лекот во промет

11-3031/4 од 14/09/2015

9. Датум на прво решение/ обнова на решение за ставање во промет

28.09.2005

10. Дата на последна ревизија на текстот

Март 2019