

## 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 750 mg cefuroximu (ve formě sodné soli cefuroximu).

Jedna injekční lahvička obsahuje 42 mg sodíku.

Zinacef 1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 g cefuroximu (ve formě sodné soli cefuroximu).

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 infekce ran.
- 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  $\geq 40$  kg

Indikace	Dávka
Komunitní pneumonie a akutní exacerbace chronické bronchitidy	750 mg každých 8 hodin
Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a infekce ran	
Intraabdominální infekce	
Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy	1,5 g každých 8 hodin
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 infekce ran		
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 <sub>1/2</sub> (hodiny)	Dávka (mg)
> 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7 – 2,6	Není nutné snižovat standardní dávku (750 mg až 1,5 g třikrát denně).
10 - 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3 – 6,5	750 mg dvakrát denně

< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,8 – 22,3	750 mg jednou denně
Pacienti na hemodialýze	3,75	Na konci každé dialýzy je nutné podat další dávku 750 mg; 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. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutního alergického spasmu koronárních arterií, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8). 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.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou cefuroximem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce včetně: Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

V době předepisování léku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cefuroxim má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se při podávání cefuroximu u pacienta rozvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN nebo DRESS, léčba cefuroximem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

#### 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 přerušování 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 přerušování 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 případě, 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>			přerůstání kvasinky <i>Candida</i> , přerůstání <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	neutropenie, eosinofilie, pokles koncentrace hemoglobinu	leukopenie, pozitivní Coombsův test	trombocytopenie, hemolytická anémie
<u>Srdeční poruchy</u>			Kounisův syndrom
<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 Stevensův-Johnsonův syndrom, angioneurotický edém, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
<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		
<i>Popis vybraných nežádoucích účinků</i>			

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.

Bylo pozorováno přechodné zvýšení jaterních enzymů nebo bilirubinu v séru, které je obvykle reverzibilní.

Bolest v místě aplikace intramuskulární injekce je více pravděpodobná při vyšších dávkách. Není však pravděpodobné, že by vedla k přerušení léčby.

#### *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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](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 betalaktamázami 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> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka <sup>3</sup>	poznámka <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C a G	poznámka <sup>4</sup>	poznámka <sup>4</sup>
<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 <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hraniční hodnoty cefalosporinů pro *Enterobacteriaceae* 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.

<sup>2</sup> Hraniční hodnoty vztahující se pouze k dávkování 1,5 g × 3 a k *E. coli*, *P. mirabilis* a *Klebsiella* spp.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Citlivost streptokoků skupiny A, B, C a G k cefalosporinům je odvozena od citlivosti k benzylpenicilinu.

<sup>5</sup> Hraniční hodnoty se týkají denní intravenózní dávky 750 mg x 3 a vysoké dávky alespoň 1,5 g x 3.

#### 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*.

<b>Běžně citlivé druhy</b>
<u>Gram pozitivní aerobní:</u>

<p><i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)§  <i>Streptococcus pyogenes</i>  <i>Streptococcus agalactiae</i></p>
<p><u>Gramnegativní aerobní:</u>  <i>Haemophilus parainfluenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i></p>
<p><b>Mikroorganismy, u kterých může být problém získaná rezistence</b></p>
<p><u>Grampozitivní aerobní:</u>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)</p>
<p><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></p>
<p><u>Grampozitivní anaerobní:</u>  <i>Peptostreptococcus spp.</i>  <i>Propionibacterium spp.</i></p>
<p><u>Gramnegativní anaerobní:</u>  <i>Fusobacterium spp.</i>  <i>Bacteroides spp.</i></p>
<p><b>Přirozeně rezistentní mikroorganismy</b></p>
<p><u>Grampozitivní aerobní:</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><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></p>
<p><u>Grampozitivní anaerobní:</u>  <i>Clostridioides difficile</i></p>
<p><u>Gramnegativní anaerobní:</u>  <i>Bacteroides fragilis</i></p>
<p><u>Další:</u>  <i>Chlamydia spp</i>  <i>Mycoplasma spp</i>  <i>Legionella spp</i></p>

§ 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  $\mu\text{g/ml}$  pro dávku 750 mg a od 33 do 40  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$ .

AUC a  $C_{\text{max}}$  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 dávek 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  $\text{l}/1,73 \text{ m}^2$  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  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  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 s výjimkou 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 uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Podmínky uchovávání 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 750 mg nebo 1,5 g cefuroximu (jako sodnou sůl cefuroximu) ve formě prášku 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

<b>Doplnující objemy a koncentrace roztoků, které mohou být užitečné, pokud jsou vyžadovány frakcionované dávky</b>				
<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>
<b>750 mg prášek pro injekční/infuzní roztok</b>				
750 mg	intramuskulárně	suspenze	3 ml	216
	intravenózní bolus	roztok	alespoň 6 ml	116
	intravenózní infuze	roztok	alespoň 6 ml*	116
<b>1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok</b>				
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 xylytolu pouze pro intravenózní podání.

Zinacef 750 mg a 1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok (pouze intramuskulární použití)

Sodná sůl cefuroximu je kompatibilní s vodným roztokem obsahujícím až 1 % lidokain-hydrochloridu. Má být podáno pouze intramuskulárně.

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**

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **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**

2. 9. 2024