

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zinnat 125 mg filmom obložene tablete

Zinnat 250 mg filmom obložene tablete

Zinnat 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zinnat 125 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 125 mg cefuroksima (u obliku cefuroksimaksetila).

Zinnat 250 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 250 mg cefuroksima (u obliku cefuroksimaksetila).

Zinnat 500 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 500 mg cefuroksima (u obliku cefuroksimaksetila).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Zinnat 125 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži: 0,00152 mg natrijevog benzoata (E211)

Svaka tableta sadrži: 0,06 mg metilparahidroksibenzoata (E218) i 0,04 mg propilparahidroksibenzoata (E216).

Zinnat 250 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži: 0,00203 mg natrijevog benzoata (E211)

Svaka tableta sadrži: 0,07 mg metilparahidroksibenzoata (E218) i 0,06 mg propilparahidroksibenzoata (E216).

Zinnat 500 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži: 0,00506 mg natrijevog benzoata (E211)

Svaka tableta sadrži: 0,18 mg metilparahidroksibenzoata (E218) i 0,15 mg propilparahidroksibenzoata (E216).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Zinnat 125 mg filmom obložene tablete

Bijele do sivo bijele bikonveksne filmom obložene tablete oblika kapsule, bez oznake na jednoj strani, te s utisnutom oznakom „GX ES5“ na drugoj strani.

Zinnat 250 mg filmom obložene tablete

Bijele do sivo bijele bikonveksne filmom obložene tablete oblika kapsule, bez oznake na jednoj strani, te s utisnutom oznakom „GX ES7“ na drugoj strani.

Zinnat 500 mg filmom obložene tablete

Bijele do sivo bijele bikonveksne filmom obložene tablete oblika kapsule, bez oznake na jednoj strani, te s utisnutom oznakom „GX EG2“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zinnat je indiciran u liječenju sljedećih infekcija kod odraslih i djece starije od 3 mjeseca (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis,
- akutni bakterijski sinusitis,
- akutni otitis media,
- akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti,
- cistitis,
- pijelonefritis,
- nekomplicirane infekcije kože i mekih tkiva,
- liječenje rane Lymeove bolesti.

Treba uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajeno trajanje liječenja je 7 dana (može varirati od 5 do 10 dana). Kod odabira doze cefuroksima u liječenju pojedinačnih infekcija treba uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na cefuroksimaksetil
- težinu i mjesto infekcije
- dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je dolje prikazano.

Trajanje terapije treba odrediti prema težini infekcije i odgovoru bolesnika i općenito ne smije biti dulje od preporučenog.

Tablica 1: Odrasli i djeca (≥ 40 kg)

INDIKACIJA	DOZIRANJE
Akutni tonzilitis i faringitis, akutni bakterijski sinusitis	250 mg dva puta na dan
Akutni otitis media	500 mg dva puta na dan
Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti	500 mg dva puta na dan
Cistitis	250 mg dva puta na dan
Pijelonefritis	250 mg dva puta na dan
Nekomplicirane infekcije kože i mekih tkiva	250 mg dva puta na dan
Lymeova bolest	500 mg dva puta na dan tijekom 14 dana (može varirati od 10-21 dan)

Tablica 2: Djeca (< 40 kg) (također vidjeti Tablicu 3 i 4)

Indikacija	Doziranje
Akutni tonzilitis i faringitis	10 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 125 mg dva puta na dan
Akutni otitis media	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Akutni bakterijski sinusitis	10 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Cistitis	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Pijelonefritis	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan kroz 10 do 14 dana
Nekomplicirane infekcije kože i mekih tkiva	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan
Lymeova bolest	15 mg/kg dva puta na dan do maksimalno 250 mg dva puta na dan kroz 14 dana (10 do 21 dan)

Nema iskustva s primjenom lijeka Zinnat u djece mlađe od 3 mjeseca.

Za postizanje preporučenih doza lijeka po kg tjelesne mase u djece tjelesne mase < 40 kg preporučuje se primjena Zinnat oralne suspenzije, budući da se iste ne mogu postići primjenom Zinnat tableta. Zinnat tablete ne smiju se lomiti.

Cefuroksimaksetil tablete i cefuroksimaksetil granule za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentne i nisu zamjenjive na miligram-za-miligram bazi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost cefuroksimaksetila u bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljene.

Cefuroksimaksetil se primarno izlučuje putem bubrega. Kod bolesnika s izrazitim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se smanjivanje doze cefuroksima kako bi se nadoknadilo sporije izlučivanje. Cefuroksim se učinkovito uklanja dijalizom.

Tablica 5: Preporučene doze lijeka Zinnat kod oštećenja funkcije bubrega

Klirens kreatinina	T_{1/2} (sati)	Preporučeno doziranje
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4–2,4	nije potrebna prilagodba doze (standardna doza od 125 mg do 500 mg dva puta na dan)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	standardna individualna doza svakih 24 sata
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	standardna individualna doza svakih 48 sata
Za vrijeme hemodijalize	2–4	potrebno je dati jednu dodatnu, standardnu, individualnu dozu na kraju svake dijalize

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka za bolesnike sa oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, očekuje se da prisutnost poremećaja jetrene funkcije ne utječe na farmakokinetiku cefuroksima.

Način primjene

Peroralna primjena.

Zinnat tablete se trebaju uzeti nakon jela radi optimalne apsorpcije.

Zinnat tablete se ne smiju drobiti te zbog toga nisu prikladne za liječenje bolesnika koji ne mogu progutati tablete. Za djecu se može koristiti Zinnat oralna suspenzija.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na cefuroksim ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici sa poznatom preosjetljivošću na cefalosporinske antibiotike.

Anamneza teške preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji oblik betalaktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Potreban je poseban oprez u bolesnika koji su imali alergijsku reakciju na peniciline ili druge betalaktamske antibiotike, zbog rizika od križne osjetljivosti. Kao što je slučaj sa svim betalaktamskim antibioticima, zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, ponekad i sa smrtnim ishodom. Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su uznapredovale do Kounisova sindroma (akutnog alergijskog spazma koronarnih arterija koji može uzrokovati infarkt miokarda, vidjeti dio 4.8). U slučaju teške reakcije preosjetljivosti, liječenje cefuroksimom mora se odmah prekinuti, te se moraju poduzeti odgovarajuće mjere hitne medicinske pomoći.

Prije početka liječenja, potrebno je utvrditi je li bolesnik imao tešku reakciju preosjetljivosti na cefuroksim, na druge cefalosporine, ili na bilo koji betalaktamski antibiotik. Potreban je oprez ako se cefuroksim daje bolesniku koji u anamnezi ima ne-tešku preosjetljivost na drugi betalaktam.

Teške kožne nuspojave

Kod primjene cefuroksima prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

Prilikom propisivanja lijeka bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu cefuroksima i razmotriti zamjensku terapiju. Ako bolesnik tijekom liječenja cefuroksimom razvije ozbiljnu reakciju, primjerice SJS, TEN ili DRESS, tom se bolesniku više nikad ne smije ponovno uvesti liječenje cefuroksimom.

Jarisch-Herxheimerova reakcija

Uočena je Jarisch-Herxheimerova reakcija nakon liječenja Lymeove bolesti cefuroksimaksetilom. Neposredno je uzrokovana baktericidnom aktivnosti cefuroksimaksetila na bakterijskog uzročnika Lymeove bolesti, spirohetu *Borrelia burgdorferi*. Bolesnicima je potrebno objasniti da je to česta i uobičajena samo-ograničavajuća posljedica antibiotskog liječenja Lymeove bolesti (vidjeti dio 4.8).

Pretjerani rast neosjetljivih mikroorganizama

Kao i kod drugih antibiotika, uporaba cefuroksimaksetila može izazvati pretjerani rast kandidate. Produljena uporaba može dovesti i do prekomjernog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (poput enterokoka i *Clostridium difficile*), što može zahtijevati prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pseudomembranozni kolitis povezan s primjenom antibiotika je bio prijavljen kod primjene skoro svih antibiotika, uključujući cefuroksim i može varirati u težini od blagog do po život opasnog. Potrebno je uzeti u obzir ovu dijagnozu kod bolesnika koji tijekom ili po završetku liječenja cefuroksimom dobiju dijareju (vidjeti dio 4.8). Mora se uzeti u obzir prekid liječenja cefuroksimom te

primjena specifičnog liječenja za *Clostridium difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku (vidjeti dio 4.8).

Interferencija s dijagnostičkim testovima

Razvoj pozitivnog Coombsovog testa povezanog s primjenom cefuroksima može interferirati sa križnom probom krvi (vidjeti dio 4.8).

Kod fericijanidnog testa može se pojaviti lažno negativni nalaz, pa se za određivanje razine glukoze u krvi/plazmi kod bolesnika koji uzimaju cefuroksim preporučuje korištenje metode glukoza oksidaze ili glukoza heksokinaze.

Važne informacije o pomoćnim tvarima

Zinnat tablete sadrže metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216) koji mogu izazvati alergijske reakcije (moguće odgođene).

Ovaj lijek sadrži 0,00152 mg natrijevog benzoata u jednoj tableti od 125 mg.

Ovaj lijek sadrži 0,00203 mg natrijevog benzoata u jednoj tableti od 250 mg.

Ovaj lijek sadrži 0,00506 mg natrijevog benzoata u jednoj tableti od 500 mg.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji smanjuju kiselost u želucu mogu dovesti do smanjenja bioraspoloživosti cefuroksimaksetila u usporedbi sa onima danim na prazan želudac i skloni su poništiti utjecaj poboljšane apsorpcije nakon jela.

Cefuroksimaksetil se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Istodobna primjena probenecida značajno povećava vršnu koncentraciju, površinu ispod vremenske krivulje serumске koncentracije i poluvrijeme eliminacije cefuroksima.

Istodobna primjena s oralnim antikoagulansima može dovesti do povećanja INR-a.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni cefuroksima u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj. Zinnat se smije propisivati trudnicama samo ako korist premašuje rizik.

Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ne očekuju se nuspojave u terapijskim dozama, iako se ne može isključiti rizik razvoja dijareje i gljivične infekcije sluznica. Zbog tih pojava dojenje će možda biti potrebno prekinuti. Treba uzeti u obzir i moguću pojavu pojačane osjetljivosti. Cefuroksimaksetil se smije primjenjivati za vrijeme dojenja samo nakon procjene koristi i rizika od strane nadležnog liječnika.

Plodnost

Nema podataka o učincima cefuroksimaksetila na plodnost u ljudi. Ispitivanja reproduktivnosti na životinjama nisu pokazala učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da ovaj lijek može uzrokovati omaglicu, bolesnike je potrebno upozoriti da budu oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su prekomjeren rast kandidate, eozinofilija, glavobolja, omaglica, gastrointestinalne tegobe i prolazno povišenje jetrenih enzima.

S obzirom da odgovarajući podaci za većinu reakcija (npr. iz placebom kontroliranih ispitivanja) nisu dostupni da bi se izračunala učestalost, pripisana učestalost dolje navedenim nuspojavama je procijenjena. Također, učestalost nuspojava povezanih sa cefuroksimaksetilom može varirati prema indikacijama.

Podaci iz velikih kliničkih ispitivanja su korišteni kod određivanja učestalosti od vrlo čestih do rijetkih nuspojava. Učestalost za sve ostale nuspojave (npr. one koje se pojavljuju < 1/10 000) su većinom određivane korištenjem postmarketinških podataka i referiraju se na stopu prijavljivanja prije nego na stvarnu učestalost.

Podaci iz placebom kontroliranog ispitivanja nisu dostupni. Kada je incidencija bila izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, bazirana je na podacima vezanim za lijek (procjena ispitivača). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave povezane s liječenjem, sve kategorije, navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti pojavljivanja i stupnju ozbiljnosti. Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Nepoznato
<u>Infekcije i infestacije</u>	prekomjeren rast <i>Candide</i>		prekomjeren rast <i>Clostridiodes difficile</i>
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	eozinofilija	pozitivan Coombsov test, trombocitopenija, leukopenija (ponekad izrazita)	hemolitička anemija
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>			vrućica izazvana lijekom, serumska bolest, anafilaksija, Jarisch-Herxheimerova reakcija
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	glavobolja, omaglica		
<u>Srčani poremećaji</u>			Kounisov sindrom
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	proljevi, mučnina, bolovi u abdomenu	povraćanje	pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	prolazni porast razine jetrenih enzima		žutica (pretežno kolestatska), hepatitis
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		osip kože	urtikarija, svrbež, erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (egzantemska nekroliza) (vidjeti poremećaje imunološkog sustava), angioedem, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Opis određenih nuspojava</i>			

Cefalosporini se, kao klasa lijekova, mogu vezati na površinu membrane eritrocita i reagirati s protutijelima usmjerenima protiv lijeka, što može dovesti do pozitivnih rezultata Coombsovog testa (što može interferirati sa križnom probom krvi) i vrlo rijetko do hemolitičke anemije.

Bila su uočena prolazna povišenja razine jetrenih enzima u serumu, što je obično reverzibilno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cefuroksimaksetila kod djece je konzistentan sa profilom u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Predoziranje može dovesti do neuroloških posljedica, uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja mogu se pojaviti ako u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega doza nije odgovarajuće smanjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Razine cefuroksima u serumu mogu se smanjiti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, cefalosporini II. generacije.
ATK oznaka: J01DC02.

Mehanizam djelovanja

Cefuroksimaksetil se hidrolizira pomoću enzima esteraze do aktivnog antibiotika cefuroksima. Nakon vezanja na penicilin-vezujuće proteine (engl. *penicilin-binding proteins*, PBP) cefuroksimaksetil inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke. To dovodi do prekida biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), nakon čega obično slijedi liza i smrt bakterijske stanice.

Mehanizam rezistencije

Do bakterijske rezistencije na cefuroksim može doći zbog jednog ili više mehanizama:

- hidrolize betalaktamazama; uključujući (ali ne ograničavajući se na) betalaktamaze proširenog spektra (ESBL) i AmpC enzime čija se indukcija ili stabilna depresija može pojaviti u nekim aerobnim Gram-negativnim bakterijama
- smanjenje afiniteta penicilin-vezujućih proteina na cefuroksim
- nepropusnosti vanjske membrane, što smanjuje dostupnost cefuroksima proteinima koji vežu penicilini Gram-negativnih bakterija
- bakterijske efluks crpke.

Očekuje se da će organizmi koji su razvili rezistenciju na druge injekcijske cefalosporine, biti rezistentni i na cefuroksim.

Ovisno o mehanizmu rezistencije, organizmi sa stečenom rezistencijom na penicilin mogu pokazati i smanjenu osjetljivost ili rezistentnost na cefuroksim.

Granične vrijednosti za cefuroksimaksetil

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) definirane od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, engl. *European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing verzija 13, važeća od 01.01.2023*) su navedene dolje:

Mikroorganizmi	Granične vrijednosti (mg/l)	
	S≤	R>
<i>Enterobacterales</i> ^{1,2}	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	opaska ³	opaska ³
<i>Streptococcus</i> skupina A, B, C i G	opaska ⁴	opaska ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4

¹ granične vrijednosti cefalosporina za *Enterobacterales* će prepoznati sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i plazmidom posredovani AmpC). Neki izolati koji proizvode betalaktamaze osjetljivi su na cefalosporine 3. i 4. generacije s ovim graničnim vrijednostima i treba ih prijaviti kao testirane, tj. prisutnost ili izostanak ESBL-a samo po sebi ne utječe na kategorizaciju osjetljivosti. Detekcija i karakterizacija ESBL-a preporučuje se u svrhu javnog zdravlja i kontrole infekcije.

² samo nekomplikirane urinarne infekcije *E. coli*, *Klebsiella* spp. (osim *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. i *P. mirabilis*.

³ osjetljivost stafilokoka na cefalosporine zaključuje se iz osjetljivosti na cefoksitin, osim na cefiksim, ceftazidim, ceftazidim-avibaktam, ceftibuten i ceftolozan-tazobaktam koji nemaju granične vrijednosti i ne smiju se koristiti za stafilokokne infekcije. Za sredstva koja se daju oralno, potrebno je paziti da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Ako su cefotaksim i ceftriakson prijavljeni za stafilokoke osjetljive na meticilin, treba ih prijaviti kao "Osjetljivo, povećana izloženost" (I). Neki *S. aureus* osjetljivi na meticilin osjetljivi su i na ceftarolin ili ceftobiprol.

⁴ osjetljivost skupina streptokoka A, B, C i G na cefalosporine zaključuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

S=osjetljiv uz standardno doziranje; I=osjetljiv uz povećanu izloženost; R=rezistentan

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati ovisno o zemljopisnom položaju i tijekom vremena za određenu vrstu, te su lokalne informacije o rezistenciji poželjne, pogotovo pri liječenju teških infekcija. Prema potrebi, ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka barem u nekim oblicima upitna, potrebno je potražiti savjet stručnjaka.

Cefuroksim je obično aktivan prema sljedećim mikroorganizmima *in vitro*.

Uobičajeno osjetljive vrste
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)* <i>Koagulaza negativni stafilokok</i> (osjetljiv na meticilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirohete:</u>

<i>Borrelia burgdorferi</i>
Organizmi čija stečena rezistencija može biti problem
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (osim <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp.
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Prirodno rezistentni organizmi
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Ostali:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

*svi *S. Aureus* rezistentni na meticilin su rezistentni na cefuroksim.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene cefuroksimaksetil se dobro apsorbira u probavnom traktu i brzo hidrolizira u sluznici crijeva i krvi te kao cefuroksim ulazi u cirkulaciju. Apsorpcija je optimalna ako se lijek uzme ubrzo nakon jela.

Nakon primjene cefuroksimaksetil tableta (2,1 µg/ml za dozu od 125 mg, 4,1 µg/ml za dozu od 250 mg, 7,0 µg/ml za dozu od 500 mg i 13,6 µg/ml za dozu od 1000 mg) vršne koncentracije u serumu se javljaju približno 2 do 3 sata nakon uzimanja lijeka s hranom. Stupanj apsorpcije cefuroksima iz suspenzije je manji u odnosu na onaj nakon uzimanja tableta, što nadalje dovodi do kasnije, niže vršne koncentracije u serumu i smanjene sistemske bioraspoloživosti (niže 4 do 17%).

Cefuroksimaksetil u obliku oralne suspenzije nije bio bioekvivalentan cefuroksimaksetilu u obliku tableta kada se testirao u zdravih odraslih ispitanika te prema tome doziranje nije zamjenjivo na osnovi miligram-za-miligram (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika cefuroksima je linearna za oralno doziranje u rasponu od 125 do 1000 mg. Akumulacija se nije pojavila nakon ponovljene doze od 250 do 500 mg.

Distribucija

Vežanje na proteine iznosi od 33 do 50 % ovisno o korištenoj metodologiji. U 12 zdravih dobrovoljaca nakon jedne doze od 500 mg cefuroksimaksetila u obliku tableta, prividni volumen distribucije je bio 50 l (CV %=28 %). Koncentracije cefuroksima više od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, sinusnim tkivima, sluznici bronha, kostima, pleuralnoj tekućini, zglobojnoj tekućini, sinovijalnoj tekućini, intersticijskoj tekućini, žuči, sputumu i tekućini prednje očne sobice.

Cefuroksim prolazi kroz krvno-moždanu barijeru kod upale moždanih ovojnica.

Biotransformacija

Cefuroksim se ne metabolizira.

Eliminacija

Poluvrijeme u serumu je između 1 i 1,5 sata. Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Renalni klirens je u rasponu od 125 do 148 ml/min/1,73 m³.

Posebne skupine bolesnika

Spol

Nisu primijećene razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškarca i žena.

Stariji

Nisu potrebne posebne mjere opreza u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega pri dozama do normalnog maksimuma od 1 g na dan. Vjerojatnije je da će stariji bolesnici imati smanjenu bubrežnu funkciju, zbog toga je dozu potrebno prilagoditi prema bubrežnoj funkciji u starijih (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U starije dojenčadi (dob>3 mjeseca) i djece, farmakokinetika je slična onoj uočenoj kod odraslih. Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni cefuroksimaksetila u djece mlađe od 3 mjeseca.

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost cefuroksimaksetila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu utvrđene. Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Stoga, kao i kod svih takvih antibiotika, za bolesnike s izrazitim oštećenjem funkcije bubrega (tj. Clcr< 30 ml/minuti) doze cefuroksima potrebno je smanjiti kako bi se nadoknadilo njegovo sporije izlučivanje (vidjeti dio 4.2). Cefuroksim se učinkovito uklanja dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, očekuje se da prisutnost poremećaja funkcije jetre ne utječe na farmakokinetiku cefuroksima.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Postotak intervala doziranja (%T) unutar kojeg koncentracija slobodnog lijeka ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) cefuroksima za pojedinačnu ciljnu vrstu patogena (t.j. %T > MIK) pokazao se za cefalosporine kao najvažniji farmakokinetički/farmakodinamički indeks koji korelira s djelotvornošću *in vivo*.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti; međutim nema dokaza koji bi ukazivao na karcinogeni potencijal.

Aktivnost gamaglutamil transpeptidaze u urinu štakora inhibirana je raznim cefalosporinima, međutim, razina inhibicije sa cefalosporinom je niža. Ovo može biti značajno zbog interferencije s nalazima kliničkih laboratorijskih testova u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat
karmelozanatrij, umrežena, tip A
biljno ulje hidrogenirano
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica:

hipromeloza
propilenglikol
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
Opaspray White M-1-7120J (sadrži titanijev dioksid (E171) i natrijev benzoat (E211))

6.2. Inkompatibilnosti

Tijekom terapije cefalosporinima zabilježen je pozitivan rezultat Coombsovog testa - ovaj fenomen može interferirati s određivanjem krvnih grupa.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Zinnat tablete u blisterima
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje od aluminijske folije s aluminijskim poklopcem.
Veličina pakiranja: 10 (1 x 10) tableta u blisteru (PA/Al/PVC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zinnat 125 mg filmom obložene tablete: HR-H-391373111

Zinnat 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-074775680

Zinnat 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-565616124

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUME OBNOVE ODOBRENJA

Zinnat 125 mg filmom obložene tablete: 30.08.1995./16.01.2015.

Zinnat 250 mg filmom obložene tablete: 30.08.1995./16.01.2015.

Zinnat 500 mg filmom obložene tablete: 30.08.1995./16.01.2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.11.2023.