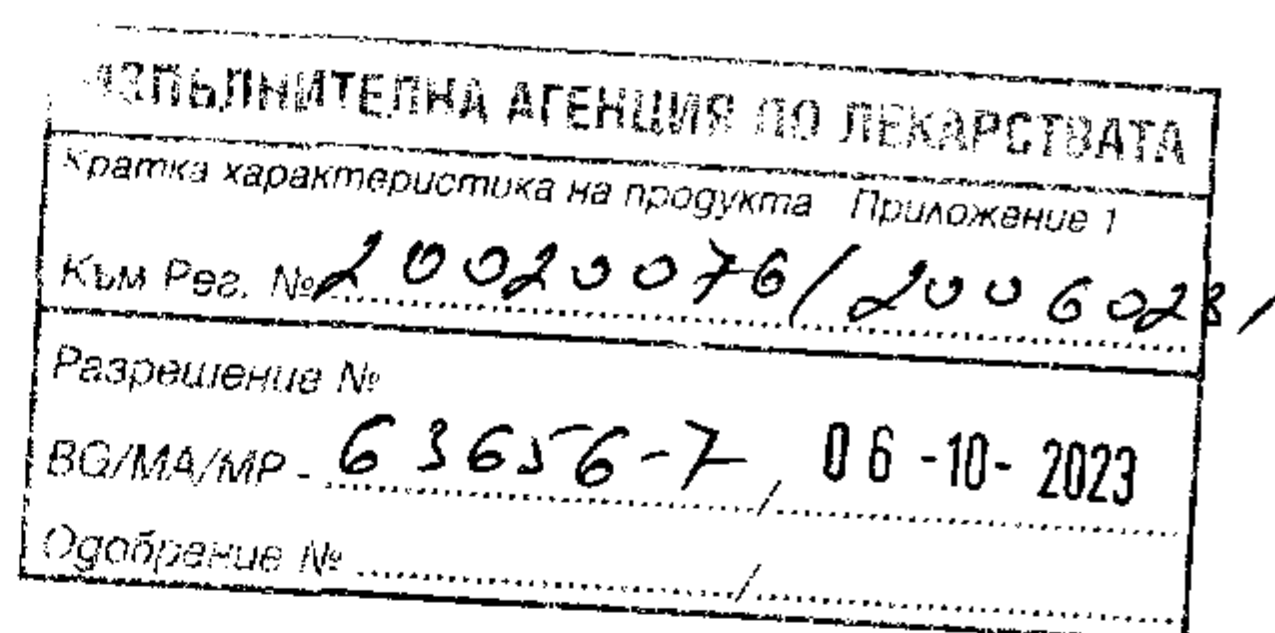


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зинат 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Zinnat 125 mg/5 ml granules for oral suspension

Зинат 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Zinnat 250 mg/5 ml granules for oral suspension



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зинат 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
125 mg цефуроксим (*cefuroxime*) на 5 ml (като 150 mg цефуроксим аксетил (*cefuroxime axetil*))

Зинат 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
250 mg цефуроксим (*cefuroxime*) на 5 ml (като 300 mg цефуроксим аксетил (*cefuroxime axetil*))

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Зинат 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Съдържа 0,021 g аспартам (E951) на доза от 5 ml
Съдържа 3,1 g захароза на доза от 5 ml
Съдържа 6 mg пропиленгликол (E1520) на доза от 5 ml
Съдържа 4,5 mg бензилов алкохол (E1519) на доза от 5 ml

Зинат 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Съдържа 0,045 g аспартам (E951) на доза от 5 ml
Съдържа 2,3 g захароза на доза от 5 ml
Съдържа 4,6 mg бензилов алкохол (E1519) на доза от 5 ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия
Бели до почти бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зинат е показан за лечение на изброените по-долу инфекции при възрастни и деца на възраст на и над 3 месеца (вж. точки 4.4 и 5.1).

- Остър стрептококов тонзилит и фарингит
- Остър бактериален синусит
- Остър отит на средното ухо
- Остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест
- Цистит
- Пиелонефрит
- Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- Лечение на ранни прояви на Лаймска болест



Трябва да се вземат предвид официалните насоки за правилната употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайният курс на лечение е седем дни (може да варира от пет до десет дни). Дозата цефуроксим, която е избрана за лечение на индивидуална инфекция, трябва да бъде съобразена с:

- Очакваните патогени и вероятната им чувствителност към цефуроксим аксетил
- Тежестта и мястото на инфекцията
- Възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента; както е показано по - долу.

Продължителността на терапията трябва да се определя от вида на инфекцията и отговора на пациента и като цяло не трябва да бъде по-дълга от препоръчителната.

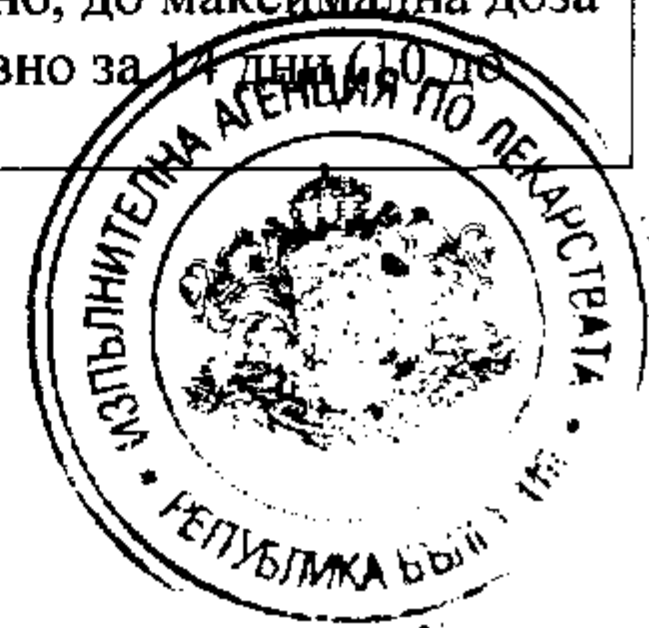
Таблица 1. Възрастни и деца (≥ 40 kg)

Показание	Дозировка
Остър тонзилит и фарингит, остър бактериален синусит	250 mg два пъти дневно
Остър отит на средното ухо	500 mg два пъти дневно
Остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест	500 mg два пъти дневно
Цистит	250 mg два пъти дневно
Пиелонефрит	250 mg два пъти дневно
Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани	250 mg два пъти дневно
Лаймска болест	500 mg два пъти дневно за 14 дни (между 10 и 21 дни)

Таблица 2. Деца (< 40 kg)

Показание	Дозировка
Остър тонзилит и фарингит	10 mg/kg два пъти дневно, до максимална доза от 250 mg два пъти дневно
Остър отит на средното ухо	15 mg/kg два пъти дневно, до максимална доза от 250 mg два пъти дневно
Остър бактериален синусит	10 mg/kg два пъти дневно, до максимална доза от 250 mg два пъти дневно
Цистит	15 mg/kg два пъти дневно, до максимална доза от 250 mg два пъти дневно
Пиелонефрит	15 mg/kg два пъти дневно, до максимална доза от 250 mg два пъти дневно за 10 до 14 дни
Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани	15 mg/kg два пъти дневно, до максимална доза от 250 mg два пъти дневно
Лаймска болест	15 mg/kg два пъти дневно, до максимална доза от 250 mg два пъти дневно за 14 дни (10 до 21 дни)

Няма опит с приложение на Зинат при деца на възраст под 3 месеца.



При кърмачета (на възраст от 3 месеца) и деца с телесна маса под 40 kg може да е за предпочитане да се коригира дозата в зависимост от теглото.

Таблетките цефуроксим аксетил и гранулите за перорална суспензия цефуроксим аксетил не са биоеквивалентни и не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм (вж. точка 5.2).

Двете таблици по-долу, разделени по телесно тегло, служат като препоръки за улеснено приложение, например мерителна лъжичка (5 ml) за 125 mg/5 ml или 250 mg/5 ml суспензия в многодозова опаковка, ако е предоставена лъжичка.

Таблица 3. 10 mg/kg доза за деца над 3 месеца и тегло < 40 kg

Тегло (kg)	Доза (mg) два пъти дневно	Количество разтворена суспензия за една доза (ml)		Количество за една доза	
		125 mg/5 ml	250 mg/5 ml	125 mg	250 mg
4 до 6	40 до 60	2,5	-	-	-
6 до 12,5	60 до 125	2,5 до 5	-	-	-
12,5 до 25	125 до 250	5 до 10	2,5 до 5	1 до 2	-
Над 25	250	10	5	2	1

Таблица 4. 15 mg/kg доза за деца над 3 месеца и тегло < 40 kg

Тегло (kg)	Доза (mg) два пъти дневно	Количество разтворена суспензия за една доза (ml)		Количество за една доза	
		125 mg/5 ml	250 mg/5 ml	125 mg	250 mg
4 до 6	60 до 90	2,5 до 5	-	-	-
6 до 12	90 до 180	5 до 7,5	2,5 до 5	1	-
12 до 16	180 до 240	7,5 до 10	5	2	1
Над 16	250	10	5	2	1

За да се повиши придържането към терапията и за да се подобри точността на дозирането при много малки деца, многодозовата бутилка може да е доставена със спринцовка за перорално дозиране.

Ако е необходимо, спринцовката за перорално дозиране може да се използва и при по-големи деца (вижте таблиците за дозиране по-долу).

За дозиране на 10 mg/kg от суспензията 125 mg/5 ml при дете с тегло „W“ kg, необходимите ml от суспензията ще бъдат: $(10 \times W \times 5)/125$.

За дозиране на 10 mg/kg от суспензията 250 mg/5 ml при дете с тегло „W“ kg, необходимите ml от суспензията ще бъдат: $(10 \times W \times 5)/250$.

В таблицата по-долу са дадени няколко примера за дози, изчислени за спринцовката за перорално дозиране при педиатрични пациенти, изразени в ml или mg на базата на телесното тегло на детето в kg.

Таблица 5. 10 mg/kg/доза (Спринцовка за перорално дозиране при педиатрични пациенти)

Количество разтворена суспензия за една доза (ml)



Тегло на детето (kg)	Доза два пъти дневно (mg)	Доза от суспензията 125 mg/5 ml два пъти дневно	Доза от суспензията 250 mg/5 ml два пъти дневно
4	40	1,6	0,8
6	60	2,4	1,2
8	80	3,2	1,6
10	100	4,0	2,0
12	120	4,8	2,4
14	140	5,6	2,8

За дозиране на 15 mg/kg от суспензията 125 mg/5 ml при дете с тегло „W“ kg, необходимите ml от суспензията ще бъдат: $(15 \times W \times 5)/125$.

За дозиране на 15 mg/kg от суспензията 250 mg/5 ml при дете с тегло „W“ kg, необходимите ml от суспензията ще бъдат: $(15 \times W \times 5)/250$.

В таблицата по-долу са дадени няколко примера за дози, изчислени за спринцовката за перорално дозиране при педиатрични пациенти, изразени в ml или mg на базата на телесното тегло на детето в kg.

Таблица 6. 15 mg/kg/доза (Спринцовка за перорално дозиране при педиатрични пациенти)

Тегло на детето (kg)	Доза два пъти дневно (mg)	Количество разтворена суспензия за една доза (ml)	
		Доза от суспензията 125 mg/5 ml два пъти дневно	Доза от суспензията 250 mg/5 ml два пъти дневно
4	60	2,4	1,2
6	90	3,6	1,8
8	120	4,8	2,4
10	150	6,0	3,0
12	180	7,2	3,6
14	210	8,4	4,2

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на цефуросим аксетил при пациенти с бъбречна недостатъчност не са установени. Цефуросим се екскретира главно чрез бъбреците. При пациенти със значително нарушена бъбречна функция се препоръчва дозата на цефуросим да се намали, за да се компенсира забавената екскреция. Цефуросим се елиминира ефективно с диализа.

Таблица 7. Препоръчителни дози Зинат при бъбречно увреждане

Креатининов клирънс	T _{1/2} (часове)	Препоръчителна доза
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	1,4 – 2,4	не е необходима корекция на дозата, стандартна доза от 125 mg до 500 mg два пъти дневно
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	стандартна индивидуална доза, давана на всеки 24 часа
< 10 ml/min/1,73 m ²	16,8	стандартна индивидуална доза, давана на всеки 48 часа
При хемодиализа	2 - 4	Еднократна допълнителна стандартна индивидуална доза трябва да се дава в края на всяка диализа

Чернодробно увреждане

Няма налични данни за пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като цефуроксим се екскретира главно чрез бъбреците, не се очаква наличието на нарушена чернодробна функция да има ефект върху фармакокинетиката на цефуроксим.

Начин на приложение

Перорално приложение

За оптимална абсорбция суспензията цефуроксим аксетил трябва да се приема с храна.

За указания за разтваряне на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

В зависимост от дозировката, са налични и други лекарствени форми и концентрации на този продукт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към цефуроксим или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с известна свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици.

Анамнестични данни за тежка реакция на свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към друг тип бета-лактамни антибактериални средства (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

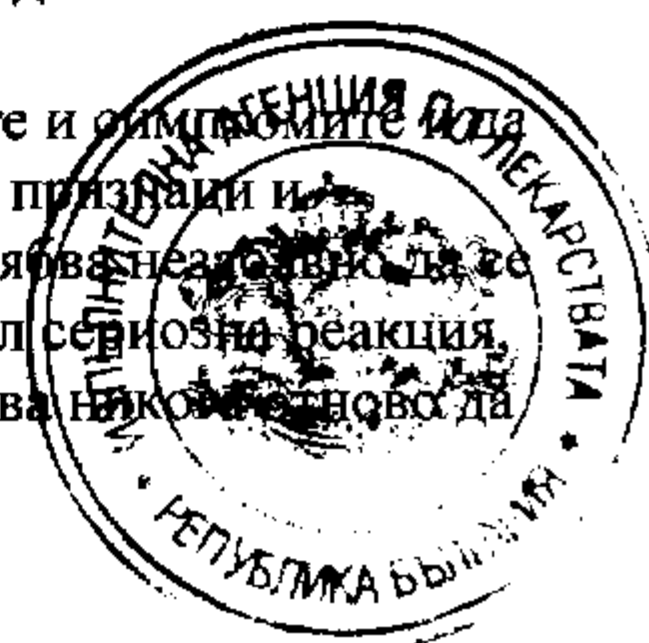
Специално внимание е необходимо при пациенти с анамнеза за алергична реакция към пеницилини или други бета-лактамни антибиотици поради риск от кръстосана чувствителност. Подобно на всички бета-лактамни антибактериални средства има съобщения за сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност. Има съобщения за реакции на свръхчувствителност с прогресия до синдром на Kouinis (остър алергичен спазъм на коронарна артерия, който може да доведе до инфаркт на миокарда, вж. точка 4.8). В случай на развитие на тежка реакция на свръхчувствителност лечението с цефуроксим трябва да се преустанови незабавно и да се предприемат подходящи мерки за спешно лечение.

Преди започване на лечение трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефуроксим, към други цефалоспоринови или към други типове бета-лактамни средства. Цефуроксим трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за нетежки реакции на свръхчувствителност към други бета-лактамни средства.

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous reactions-SCAR)

Във връзка с лечение с цефуроксим са съобщени тежки кожни нежелани реакции, включващи: синдром на Stevens Johnson (Stevens-Johnson syndrome-SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis- TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms- DRESS), които могат да са животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8).

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за такава реакция, приложението на цефуроксим трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS, TEN или DRESS при употребата на цефуроксим, не трябва никога отново да се започва лечение с цефуроксим на този пациент.



Реакция на Jarisch-Herxheimer

Реакция на Jarisch-Herxheimer е наблюдавана след лечение на Лаймска болест с цефуроксим аксетил. Тази реакция е пряк резултат от бактерицидното действие на цефуроксим аксетил върху причинителя на Лаймска болест, спирохетата *Borrelia burgdorferi*. Пациентите трябва да се предупредят, че това е честа и обикновено самоограничаваща се реакция вследствие на антибиотично лечение на Лаймска болест (вж. точка 4.8).

Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми

Както при други антибиотици, приложението на цефуроксим аксетил може да доведе до свърхрастеж на *Candida*. Продължителното приложение може също да доведе до свърхрастеж на други нечувствителни микроорганизми (напр. ентерококи и *Clostridioides difficile*), което може да наложи спиране на лечението (вж. точка 4.8).

Псевдомембранозен колит, свързан с прием на антибактериални средства, се съобщава с почти всички антибактериални средства, включително и цефуроксим, като по тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария по време на или след приложението на цефуроксим (вж. точка 4.8). В тези случаи трябва да се обмисли спиране на лечението с цефуроксим и приложение на специфична терапия за *Clostridioides difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката (вж. точка 4.8).

Повлияване на резултатите от диагностични тестове

Развитието на положителен тест на Coomb's, свързано с приложение на цефуроксим, може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане (вж. точка 4.8).

Тъй като при провеждане на феризициден тест могат да се получат фалшиво негативни резултати, за изследване на нивата на глюкоза в кръвта/плазмата при пациенти на цефуроксим аксетил се препоръчва употребата или на глюкозооксидазния, или на хексокиназния метод.

Важна информация за помощните вещества

При лечение на пациенти с диабет трябва да се вземе под внимание съдържанието на захароза в суспензията и гранулите цефуроксим аксетил и да се даде подходящ съвет на пациента.

125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Съдържа 0,021 g аспартам (E951) на доза от 5 ml. Аспартамът е източник на фенилаланин и затова трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с фенилкетонурия.

Съдържа 3,1 g захароза на доза от 5 ml. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Съдържа 6 mg пропиленгликол (E1520) на доза от 5 ml

Съдържа 4,5 mg бензилов алкохол (E1519) на доза от 5 ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане или при пациенти, които са бременни или кърмят, поради риск от натрупване и токсичност (метаболитна ацидоза). Големи обеми бензилов алкохол трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане поради риск от натрупване. В допълнение, употребата на цефуроксим аксетил суспензия за повече от седмица при малки деца (на възраст под 3 години) трябва се избягва освен ако не е клинично необходимо поради риск от натрупване.

250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Съдържа 0,045 g аспартам (E951) на доза от 5 ml. Аспартамът е източник на фенилаланин и затова трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с фенилкетонурия.

Съдържа 2,3 g захароза на доза от 5 ml. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо изомалтазна



недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Съдържа 4,6 mg бензилов алкохол (E1519) на доза от 5 ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане или при пациенти, които са бременни или кърмят, поради риск от натрупване и токсичност (метаболитна ацидоза). Големи обеми бензилов алкохол трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане поради риск от натрупване. В допълнение, употребата на цефуроксим аксетил суспензия за повече от седмица при малки деца (на възраст под 3 години) трябва се избягва освен ако не е клинично необходимо поради риск от натрупване.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, които водят до понижена киселинност в стомаха, могат да доведат до по-ниска бионаличност на цефуроксим аксетил, в сравнение с бионаличността, постигана при прием на гладно, и също така, да елиминират ефекта на подобряване на абсорбцията при прием след хранене.

Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Не се препоръчва едновременно приложение с пробенецид. Едновременното приложение с пробенецид значително повишава пиковата концентрация, площта под кривата серумна концентрация/време и елиминационния полуживот на цефуроксим.

Едновременното приложение с перорални антикоагуланти може да доведе до повишаване на международното нормализирано съотношение (INR).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на цефуроксим при бременни жени. Проучванията при животни не показват вредни ефекти върху бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Зинат трябва да се предписва на бременни жени само ако ползите надвишават рисковете.

Кърмене

Цефуроксим се отделя в кърмата в малки количества. Не се очакват нежелани реакции при терапевтични дози, въпреки че не може да се изключи риск от развитие на диария и гъбична инфекция на лигавиците. Развитието на тези реакции може да наложи спиране на кърменето. Трябва да се има предвид възможността за сенсibiliзация. Цефуроксим трябва да се прилага при кърмачки, само след оценка на отношението полза/риск от лекуващия лекар.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на цефуроксим аксетил върху фертилитета при хора. Репродуктивни проучвания при животни не са показали ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на цефуроксим върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, тъй като лекарството може да причини замаяност, пациентите трябва да бъдат предупредени да бъдат предпазливи при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции са свръхрастеж на *Candida*, еозинофилия, главоболие, замаяност, гастроинтестинални нарушения и преходно повишаване на чернодробните ензими.

Категоризирането по честота на нежеланите лекарствени реакции по-долу е приблизително, тъй

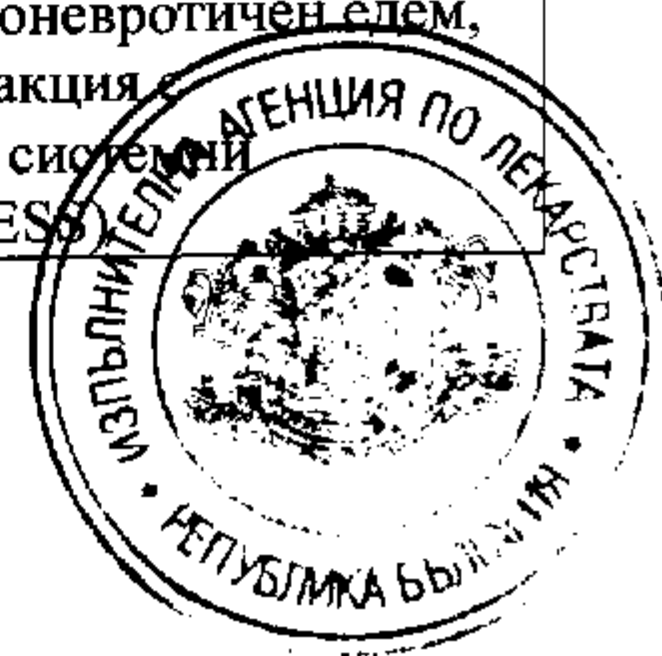


като за повечето реакции не са налични подходящи данни за изчисляване на честотата (например такива от плацебо-контролирани клинични проучвания). В допълнение честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цефуроксим аксетил, може да варира в зависимост от индикацията.

Данни от обширни клинични проучвания са използвани за определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции в категориите от много чести до редки. Честотите на всички други нежелани лекарствени реакции (т.е. тези с честота < 1/10 000) са установени главно въз основа на постмаркетингови данни и честотата им зависи от честотата на съобщаване на нежелани реакции, а не от реалната честота. Няма данни от плацебо контролирани проучвания. Когато честотата на нежеланите реакции се изчислява от данни от клинични проучвания, това се основава на свързани с лекарството данни (по преценка на изследователя). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Свързаните с лечението нежелани лекарствени реакции, всички степени, са изброени по-долу, съгласно MedDRA, по системо-органен клас, честота и степен на тежест. Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции: много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$; редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$; много редки $< 1/10\ 000$ и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<u>Инфекции и инфестации</u>	свръхрастеж на <i>Candida</i>		свръхрастеж на <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	еозинофилия	позитивен тест на Coomb's, тромбоцитопения, левкопения (понякога тежка)	хемолитична анемия
<u>Сърдечни нарушения</u>			синдром на Kounis
<u>Нарушения на имунната система</u>			лекарствена треска, серумна болест, анафилаксия, реакция на Jarisch-Herxheimer
<u>Нарушения на нервната система</u>	главоболие, замаяност		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	диария, гадене, коремна болка	повръщане	псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	преходно повишаване на нивата на чернодробните ензими		жълтеница (предимно холестатична), хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		кожни обриви	уртикария, сърбеж, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (екзантемна некролиза) (вж. <i>Нарушения на имунната система</i>), ангионевротичен едем, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)



Описание на избрани нежелани реакции

Цефалоспорините като клас имат свойството да се адсорбират върху повърхността на мембраните на червените кръвни клетки и да реагират с антитела насочени срещу лекарството, в резултат на което да позитивират теста на Coombs (което може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане) и много рядко да причинят хемолитична анемия.

Наблюдавано е преходно повишаване на серумните нива на чернодробните ензими, което обикновено е обратимо.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на цефуроксим аксетил при деца е в съответствие с профила при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до неврологични последствия, включително енцефалопатия, гърчове и кома. Симптоми на предозиране могат да се появят, ако дозата не се намалява правилно при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Серумните нива на цефуроксим могат да бъдат понижени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, втора генерация цефалоспорини, АТС код: J01DC02

Механизъм на действие

Цефуроксим аксетил се хидролизира чрез естеразни ензими до активния антибиотик цефуроксим.

Цефуроксим инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена чрез свързване с пеницилин-свързващи протеини (PBPs). Това води до прекъсване на биосинтезата на клетъчната стена (пептидогликани) и след това до клетъчна лиза и смърт на клетката.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност към цефуроксим може да се дължи на един или повече от следните механизми:

- хидролиза чрез бета-лактамази; включително (но не ограничено до) бета-лактамази с разширен спектър (ESBLs), както и AmpC ензими, които могат да се индуцират или



трайно да се активират от потиснато състояние при определени аеробни Грам-отрицателни бактериални видове;

- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефуроксим;
- непропускливост на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефуроксим до пеницилин-свързващите протеини при Грам-отрицателни бактерии;
- бактериални ефлуксни помпи.

За микроорганизмите с придобита резистентност към други инжекционни цефалоспорини се очаква да са резистентни и към цефуроксим.

В зависимост от механизма на резистентност, микроорганизмите с придобита резистентност към пеницилини могат да проявяват намалена чувствителност или резистентност към цефуроксим.

Гранични стойности за цефуроксим аксетил

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC), определени от Европейския комитет за изследване на антимикробна чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (EUCAST) версия 13, от 01 януари 2023, са както следва:

Микроорганизъм	Гранични стойности (mg/l)	
	S _≤	R _≥
<i>Enterobacterales</i> ^{1,2}	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Забележка ³	Забележка ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C и G	Забележка ⁴	Забележка ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4

¹ Граничните стойности на цефалоспорините за *Enterobacterales* установяват всички клинично значими механизми на резистентност (включително ESBL и плазмид-медирана AmpC). Някои изолати, които продуцират бета-лактамази, са чувствителни към 3-то и 4-то поколение цефалоспорини по тези гранични стойности и трябва да се съобщават като изследвани, т.е. наличието или липсата на ESBL сами по себе си не повлияват категоризирането по чувствителност. Откриването и категоризирането на ESBL е препоръчително за целите на общественото здраве и контрол на инфекциите.

² Само неусложнени инфекции на пикочните пътища (UTI), *E. coli*, *Klebsiella* spp. (с изключение на *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. и *P. mirabilis*.

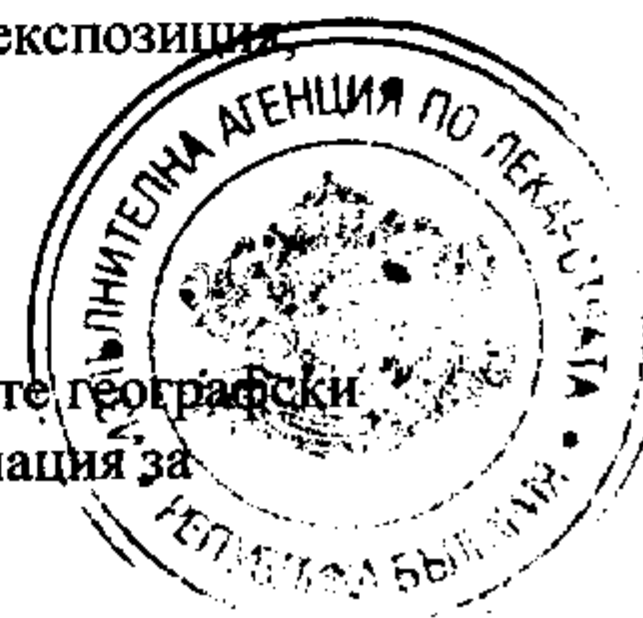
³ Чувствителността на стафилококите към цефалоспорини се извежда от цефокситиновата чувствителност, с изключение на цефиксим, цефтазидим, цефтазидим-авибактам, цефтибутен и цефтолозан-тазобактам, които нямат гранични стойности и не трябва да се прилагат за лечение на стафилококови инфекции. За средства, прилагани перорално, трябва да се полагат грижи за постигане на достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Ако има съобщения за цефотаксим и цефтриаксон за чувствителни към метицилин стафилококи, те трябва да се докладват като „Чувствителни, повишена експозиция“ (I). Някои метицилин - резистентни *S. aureus* са чувствителни към цефтаролин и цефтобипрол.

⁴ Чувствителността на стрептококи от групи A, B, C и G към цефалоспорини се извежда от чувствителността към бензилпеницилин.

S = чувствителен, стандартна схема на дозиране; I = чувствителен, повишена експозиция;
R = резистентен

Микробиологична чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира в различните географски области и с времето за избрани видове, и затова е необходима местна информация за



резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси съвет от специалисти, когато локалната честота на резистентност е такава, че поставя под въпрос приложимостта на цефуроксим аксетил поне при някои типове инфекции.

Цефуроксим обичайно е активен срещу следните микроорганизми *in vitro*:

Микроорганизми, които обикновено са чувствителни
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен)* <i>Coagulase negative staphylococcus</i> (метицилин-чувствителен) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Грам-отрицателни аероби:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Спирохети:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Микроорганизми, при които придобитата резистентност може да е проблем
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Грам-отрицателни аероби:</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. (други освен <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp.
<u>Грам-положителни анаероби:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Грам-отрицателни анаероби:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Наследствено резистентни микроорганизми
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Грам-отрицателни аероби:</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>Грам-отрицателни анаероби:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Други:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

* Всички метицилин-резистентни *S. aureus* са резистентни на цефуроксим.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием цефуроксим аксетил се абсорбира в гастроинтестиналния тракт и бързо се хидролизира в чревната мукоза и кръвта, като по този начин цефуроксим постъпва в кръвообращението. Оптимална абсорбция се постига при прием веднага след хранене.

След приложение на цефуроксим аксетил таблетки пикови серумни концентрации (2,1 mcg/ml за доза от 125 mg, 4,1 mcg/ml за доза от 250 mg, 7,0 mcg/ml за доза от 500 mg и 13,6 mcg/ml за доза от 1 000 mg), се достигат приблизително 2 до 3 часа след приложение, когато се приема с храна. Степента на абсорбция на цефуроксим, приет като суспензия, е по-ниска, в сравнение с таблетките, като това води до по-бавно достигане и по-ниски стойности на пикови серумни концентрации и намалена системна бионаличност (по-ниски с 4 до 17 %). Цефуроксим аксетил перорална суспензия и цефуроксим аксетил таблетки не са биоеквивалентни при изследвания при здрави възрастни и следователно не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на цефуроксим е линейна при перорални дози от 125 до 1 000 mg. Не е наблюдавано натрупване на цефуроксим след продължителен прием на перорални дози от 250 до 500 mg.

Разпределение

В зависимост от метода на изследване се установява свързване с плазмените протеини между 33 и 50 %. След приложение на еднократна доза цефуроксим аксетил 500 mg таблетка при 12 здрави доброволци, привидния обем на разпределение е бил 50 l (CV % = 28 %). Концентрации на цефуроксим над минималните инхибиторни нива за често срещаните патогени могат да се постигнат в сливиците, синусите, бронхиалната лигавица, костите, плевралната течност, ставната течност, синовиалната течност, интерстициалните течности, жлъчката, храчките и вътреочната течност. Цефуроксим преминава кръвно-мозъчната бариера при възпаление на менингите.

Биотрансформация

Цефуроксим не се метаболизира.

Елиминиране

Серумният полуживот е между 1 и 1,5 часа. Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Бъбречният клирънс е в граници от 125 до 148 ml/min/1,73 m².

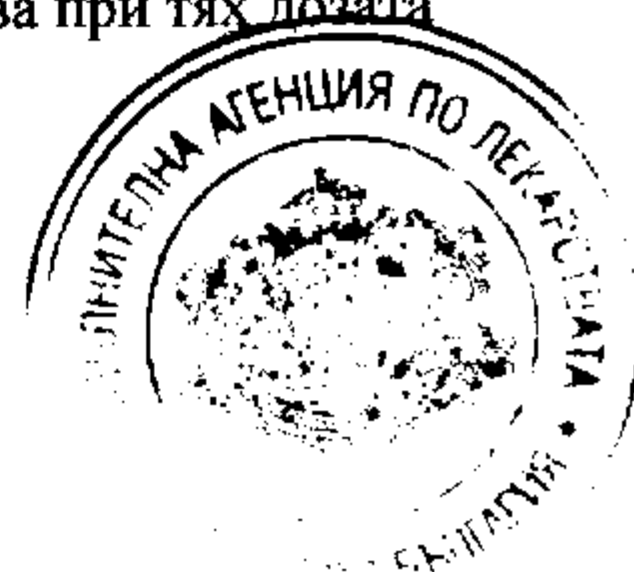
Специални популации пациенти

Пол

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на цефуроксим между мъже и жени.

Старческа възраст

Не са необходими специални предпазни мерки при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция при дози до обичайната максимална доза от 1 g дневно. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция и затова при тях дозата трябва да се коригира в зависимост от бъбречната функция (вж. точка 4.2).



Педиатрична популация

При кърмачета на възраст > 3 месеца и при деца фармакокинетиката на цефуросим е сходна с тази, наблюдавана при възрастни.

Няма налични данни от клинични изпитвания за приложение на цефуросим аксетил при деца на възраст под 3 месеца.

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на цефуросим аксетил при пациенти с бъбречна недостатъчност не са установени.

Цефуросим се екскретира основно чрез бъбреците. Поради това, както при всички такива антибиотици, при пациенти със значително нарушена бъбречна функция (т.е. креатининов клирънс < 30 ml/минута) се препоръчва дозата на цефуросим да се намали, за да се компенсира забавената екскреция (вж. точка 4.2). Цефуросим се елиминира ефективно чрез диализа.

Чернодробно увреждане

Няма налични данни за пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като цефуросим се елиминира главно чрез бъбреците, не се очаква наличието на чернодробна дисфункция да има ефект върху фармакокинетиката на цефуросим.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

За цефалоспорините е установено, че най-важният фармакокинетичен/фармакодинамичен индекс, корелиращ с ефикасността *in vivo*, е тази част от дозовия интервал (% T), когато концентрацията на свободното вещество остава над минималната инхибираща концентрация (MIC) на цефуросим за отделните таргетни видове (т.е. % T > MIC).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са провеждани проучвания за карциногенност. Въпреки това, няма данни, които да предполагат карциногенен потенциал.

Гама глутамил трансептидазната активност в урината на плъхове се инхибира от различни цефалоспорини, обаче нивото на инхибиране с цефуросим е по-ниско. Това може да е от значение за повлияване на клиничните лабораторни тестове при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Зинат 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Аспартам (E951)

Ксантанова гума

Ацесулфам калий (E950)

Повидон К30

Стеаринова киселина

Захароза

Вкус на плодове „Тути Фрути“ (съдържа пропиленгликол (E1520) и бензилов алкохол (E1519))

Пречистена вода



Зинат 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Аспартам (E951)
Ксантанова гума
Ацесулфам калий (E950)
Повидон К30
Стеаринова киселина
Захароза
Вкус на плодове „Тути Фрути“ (бензилов алкохол (E1519))
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

По време на лечение с цефалоспорини се съобщава за положителен тест на Coombs – това явление може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Зинат гранули за перорална суспензия, преди приготвяне на суспензията, е 24 месеца от датата на производство.

При съхранение в хладилник между 2°C и 8°C, приготвената перорална суспензия може да се съхранява до 10 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

За условията на съхранение след приготвяне на Зинат перорална суспензия, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Зинат гранули за перорална суспензия се доставя като сухи, бели до почти бели гранули, с вкус на плодове „тути-фрути“. При спазване на указанията за приготвяне се осигурява еквивалента на 125 mg или 250 mg цефуроксим (като цефуроксим аксетил) на 5 ml суспензия.

Зинат гранули за перорална суспензия се доставя в бутилки от кафяво стъкло Тип III Ph. Eur., с индукционно термозапечатана мембрана, съдържащи 40 ml, 50 ml, 60 ml, 70 ml, 80 ml или 100 ml от 125 mg/5 ml суспензия, и 50 ml, 60 ml, 70 ml или 100 ml от 250 mg/5 ml суспензия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

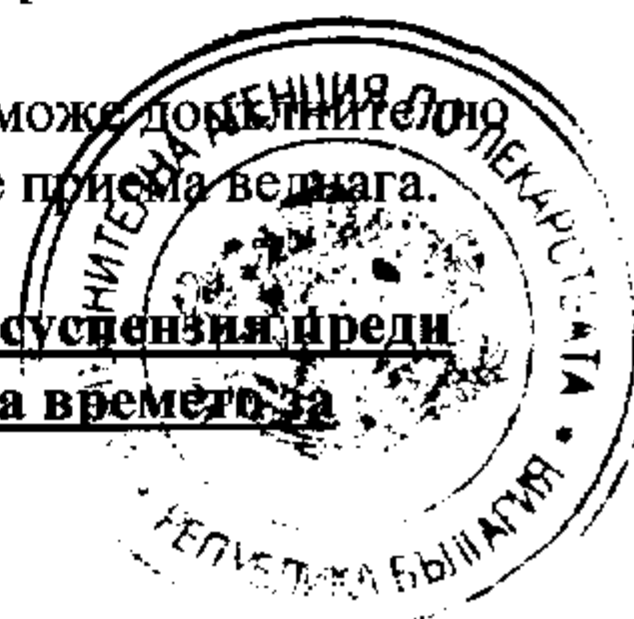
Указания за разтваряне и приложение

Бутилката трябва да се разклаща енергично преди да се приеме лекарството.

Приготвената суспензия трябва да се съхранява в хладилник при 2°C - 8°C в рамките на 10 дни.

При желание, измерената доза на Зинат суспензия от многодозови бутилки може допълнително да се разрежда в студени плодови сокове или млечни напитки и трябва да се приема веднага.

Моля, имайте предвид, че времето, необходимо за приготвяне на Зинат суспензия преди прилагане на първата доза, ще отнеме повече от един час. Това включва времето за „утаяване“ на суспензията в хладилника.



1. Разклатете бутилката, за да се размеси съдържанието. Всички гранули в бутилката трябва да се движат свободно. Свалете капачката от бутилката и отстранете термозапечатаната мембрана. При увредена или липсваща мембрана продуктът трябва да се върне на фармацевта.
2. Прибавете цялото количество студена вода в бутилката, както е указано на етикета или прибавете цялото количество студена вода, измерено до линията, показваща обема на предоставената мерителна чашка (ако опаковката е снабдена с такава). Ако водата е била предварително преварена, трябва да се остави да се охлади до стайна температура преди да се налее в бутилката/чашката. Не смесвайте Зинат гранули за перорална суспензия с горещи или топли течности. Трябва да се използва студена вода, за да се предотврати прекаленото сгъстяване на суспензията.
3. Сложете цялото количество студена вода в бутилката. Затворете бутилката с капачката. Оставете бутилката да постои, за да може водата напълно да проникне в гранулите, като това ще отнеме около една минута.
4. Обърнете бутилката с капачката надолу и разклатете добре (най-малко за 15 секунди), докато всички гранули се смесят с водата.
5. Обърнете бутилката в нормално изправено положение и разклатете добре най-малко за една минута, докато всички гранули се разтворят във водата.

Веднага след приготвяне съхранявайте Зинат суспензия в хладилника при температура 2-8°C (не я замразявайте) и я оставете да престои най-малко един час преди да приемете първата доза. Приготвената суспензия трябва да се съхранява в хладилник през цялото време; когато се съхранява в хладилник при 2-8°C, приготвената суспензия може да се съхранява в рамките на 10 дни.

Винаги разклащайте бутилката добре преди прием на лекарството. За приема на всяка доза е предоставена мерителна лъжичка или спринцовка за перорално дозиране.

Указания за употреба на спринцовката за перорално дозиране (ако опаковката е снабдена с такава)

1. Свалете капачката на бутилката и поставете адаптора със спринцовката в гърлото на бутилката. Натиснете надолу докрай, докато адапторът пасне стабилно в гърлото на бутилката. Обърнете бутилката и спринцовката.
2. Издърпайте буталото нагоре по цилиндъра, докато пръстенът на цилиндъра се изравни с маркировката на буталото, съответстваща на необходимата доза.
3. Обърнете бутилката и спринцовката в нормално изправено положение. Докато държите спринцовката и буталото, за да не може буталото да се движи, извадете спринцовката от бутилката, оставяйки пластмасовия адаптор в гърлото на бутилката.
4. Пациентът трябва да е в изправено положение, и тогава поставете върха на спринцовката в устата на пациента, като върхът на спринцовката трябва да е насочен към вътрешната страна на бузата.
5. Натиснете бавно буталото на спринцовката, за да дадете лекарството, без да предизвикате задавяне. НЕ изпръсквайте лекарството наведнъж в силна струя.
6. След като дадете дозата, затворете бутилката с капачката, без да отстранявате пластмасовия адаптор. Разглобете спринцовката и я измийте обилно с чиста вода. Оставете буталото и цилиндъра да изсъхнат сами.

Приготвената суспензия или гранули не трябва да се смесват с топли течности.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d., Verovškova 57,
1000 Ljubljana,
Словения



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Зинат 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия - № 20020076

Зинат 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия - № 20060231

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Зинат 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Дата на първо разрешаване: 05 октомври 1993 г.

Дата на последно подновяване: 15 септември 2010 г.

Зинат 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Дата на първо разрешаване: 23 май 2006 г.

Дата на последно подновяване: 15 септември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2023

