

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefuroximă-MIP 750 mg pulbere pt. soluție injectabilă/perfuzabilă
Cefuroximă-MIP 1,5 g pulbere pt. soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

<u>Concentrație Cefuroximă-MIP</u>	<u>Cantitatea de sodiu per flacon</u>
750 mg	42 mg
1,5 g	83 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefuroximă-MIP este indicat la adulți și copii, inclusiv nou-născuți (de la naștere) pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos (vezi pct. 4.4 și 5.1).

- Pneumonie comunitară dobândită.
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice.
- Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite.
- Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate
- Infecții intra-abdominale (vezi pct 4.4)
- Profilaxia infecțiilor în chirurgia gastro-intestinală (inclusiv esofagiană), ortopedică, cardiovasculară, ginecologică (inclusiv operații cezariene).

În tratamentul și prevenirea infecțiilor în care este foarte probabil fie implicate microorganisme anaerobe, cefuroxima trebuie administrată în asociere cu substanțe antibacteriene adecvate. Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tabelul 1. Adulți, adolescenți și copii cu greutatea > 40 kg

Indicație	Doză
Pneumonie comunitară dobândită și exacerbări acute ale bronșitei cronice.	750 mg la interval de 8 ore (intravenos sau intramuscular)
Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate.	
Infecții intra-abdominale	
Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite	1,5 g la interval de 8 ore (intravenos sau intramuscular)
Infecții severe	750 mg la interval de 6 ore (intravenos) 1,5 g la interval de 8 ore (intravenos)
Profilaxia infecțiilor în chirurgia gastro-intestinală, ginecologică (inclusiv operații cezariene) și ortopedică.	1,5 g la inducerea anesteziei. Această doză se poate suplimenta cu două doze a câte 750 mg (intramuscular) după 8 ore și ulterior după 16 ore.
Profilaxia infecțiilor în chirurgia cardiovasculară și esofagiană	1,5 g la inducerea anesteziei, urmată de 750 mg (intramuscular) la interval de 8 ore, în decursul următoarelor 24 de ore.

Tabelul 2. Copii și adolescenți cu greutatea < 40 kg

	Sugari și copii mici > 3 săptămâni și copii și adolescenți < 40 kg	Sugari (de la naștere până la vârsta de 3 săptămâni)
Pneumonie comunitară dobândită	30 mg până la 100 mg/kg și zi (intravenos), administrate în 3 sau 4 prize fracționate; o doză de 60 mg/kg și zi este adecvată pentru tratamentul majorității infecțiilor	30 mg până la 100 mg/kg și zi (intravenos), administrate în 2 sau 3 prize fracționate (vezi pct. 5.2)
Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite		
Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate.		
Infecții intra-abdominale		

Insuficiență renală

Cefuroxima este excretată în principal pe cale renală. De aceea, ca în cazul tuturor antibioticelor, la pacienții cu insuficiență renală marcată se recomandă reducerea dozei de Cefuroximă-MIP, pentru a compensa excreția mai lentă.

Tabelul 3. Dozele de Cefuroximă-MIP recomandate la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	T _{1/2} (ore)	Doză, mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	nu este necesară reducerea dozei standard (750 mg - 1,5 g de trei ori pe zi)
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg de două ori pe zi
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg o dată pe zi
Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă	3,75	O doză suplimentară de 750 mg trebuie administrată intravenos sau intramuscular la finalul fiecărei ședințe de dializă; pe lângă administrarea parenterală, cefuroxima sodică poate fi adăugată în lichidul pentru dializă peritoneală (de regulă 250 mg la fiecare 2 litri de lichid utilizat pentru dializă)

Pacienți cu insuficiență renală tratați prin hemodializă arteriovenoasă continuă (HAVC) sau prin hemofiltrare (HF) cu membrane cu flux înalt în unități de terapie intensivă	7,9-12,6 (HAVC) 1,6 (HF)	750 mg de două ori pe zi; pentru hemofiltrarea cu membrane cu flux redus se vor lua în considerare dozele recomandate la punctul referitor la pacienții cu insuficiență renală.
--	-----------------------------	---

Insuficiență hepatică

Cefuroxima este eliminată în principal pe cale renală. La pacienții cu disfuncție hepatică nu se anticipează ca aceasta să influențeze farmacocinetica cefuroximei.

Mod de administrare

Cefuroximă-MIP trebuie administrat prin injecție intravenoasă cu durata a 3 - 5 minute direct în venă, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 de minute sau prin injecție intramusculară profundă. Pentru instrucțiuni referitoare la reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefuroximă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la alte antibiotice din clasa cefalosporinelor.

Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu, reacții anafilactice) la orice alt tip de medicament antibacterian betalactamic (peniciline, monobactami și carbapeneme).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Ca și în cazul tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale. În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate severe, tratamentul cu cefuroximă trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsuri de urgență adecvate.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să se stabilească dacă pacientul are antecedente de reacții de hipersensibilitate severe la cefuroximă, la alte cefalosporine sau la oricare alt tip de antibiotic betalactamic. Cefuroxima trebuie administrată cu precauție la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate non-severe la alte antibiotice betalactamice.

Administrarea concomitentă cu diuretice potente sau cu aminoglicozide

La pacienții tratați concomitent cu diuretice potente, cum este furosemidul sau cu aminoglicozide, administrarea antibioticelor din clasa cefalosporinelor în doze mari trebuie efectuată cu precauție. Insuficiența renală a fost raportată în timpul utilizării concomitente a acestor substanțe. Funcția renală trebuie monitorizată la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală pre-existentă diagnosticată (vezi pct 4.2).

Dezvoltarea microorganismelor non-susceptibile la tratament

Terapia cu cefuroximă poate determina dezvoltarea excesivă a microorganismelor de tip *Candida*. Utilizarea prelungită poate determina și dezvoltarea excesivă a altor microorganisme non-susceptibile la tratament (de exemplu, enterococi și *Clostridium difficile*), fapt care poate impune întreruperea tratamentului (vezi pct 4.8).

Cazuri de colită pseudomembranoasă asociată antibioterapiei au fost raportate în cazul tratamentului cu cefuroximă și aceasta poate avea grade diferite de severitate, de la ușoară până la forme care pot pune viața în pericol. Acest diagnostic trebuie avut în vedere la pacienții cu diaree apărută în timpul sau după administrarea de cefuroximă (vezi punctul 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu cefuroximă și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Infecții intra-abdominale

Având în vedere spectrul de activitate al cefuroximei, aceasta nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii Gram-negativ, care nu fermentează (vezi pct. 5.1)

Utilizarea intracamerală și afectările oculare

Cefuroximă-MIP nu este formulat pentru utilizare intracamerală. Au fost raportate cazuri izolate și concomitente de reacții adverse grave la nivel ocular după utilizarea intracamerală neautorizată a cefuroximului sodic reconstituit din flacoane aprobate pentru utilizare intravenoasă/intramusculară. Aceste reacții au inclus edem macular, edem retinian, dezlipire de retină, toxicitate retiniană, tulburări de vedere, reducerea acuității vizuale, vedere încețoșată, opacitate corneană sau edem la nivelul corneei.

Interferență cu investigațiile diagnostice

Pozitivarea rezultatelor testului Coombs asociată utilizării cefuroximei poate interfera cu testele de compatibilitate sanguină (vezi pct 4.8).

Se pot observa interferențe ușoare cu metodele de reducere a cuprului (Benedict, Fehling, Clinitest). În orice caz, acest lucru nu duce la rezultate fals-pozitive, cum se întâmplă în cazul altor cefalosporine.

Deoarece în cazul testului cu fericianură pot apărea rezultate fals negative, se recomandă să se utilizeze fie metoda glucozo-oxidazei fie cea cu hexochinază pentru determinarea valorilor glucozei din sânge/plasmă la pacienții tratați cu cefuroximă sodică.

Acest medicament conține sodiu

Acest medicament conține 42 mg sodiu per doză de 750 mg și respectiv 83 mg sodiu per doză de 1,5 g echivalent cu 2,1% și 4,2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cefuroxima se excretă prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Administrarea concomitentă cu probenecid nu este recomandată. Administrarea concomitentă cu probenecid determină prelungirea perioadei de excreție a antibioticului și creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestuia.

Medicamente cu potențial nefrototoxic și diuretice de ansă

La pacienții care utilizează diuretice cu acțiune puternică (cum este furosemid) sau medicamente cu potențial nefrotoxic (cum sunt antibioticele aminoglicozide), administrarea concomitentă de doze mari de cefalosporine trebuie efectuată cu precauție, deoarece nu poate fi exclusă insuficiența funcției renale în cazul utilizării concomitente a unor astfel de substanțe.

Alte interacțiuni

Determinarea concentrației de glucoză din sânge/plasmă: vă rugăm să citiți pct 4.4. Utilizarea concomitentă cu anticoagulantele orale poate determina creșterea valorilor INR.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea cefuroximei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3). Cefuroximă-MIP trebuie prescris la femeile gravide doar dacă beneficiile depășesc eventualele riscuri.

S-a demonstrat că cefuroxima traversează placenta și, după administrarea intramusculară sau intravenoasă a dozei la mamă, atinge concentrații terapeutice în lichidul amniotic și la nivelul cordonului ombilical.

Alăptarea

Cefuroxima se excretă în cantități mici în laptele uman. Nu se anticipează apariția reacțiilor adverse în cazul administrării dozelor terapeutice, deși nu se poate exclude riscul de apariție a diareei și a infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor. Este posibil să fie necesară luarea unei decizii cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea tratamentului cu cefuroximă, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectele cefuroximei sodice asupra fertilității la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza reacțiilor adverse cunoscute, este puțin probabil că cefuroxima să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt neutropenia, eozinofilia, creșterea tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice sau a bilirubinemiei, mai ales la pacienții cu hepatopatie pre-existentă, însă nu există dovezi privind afectarea hepatică și reacțiile la nivelul locului de injectare.

Categoriile de frecvență alocate reacțiilor adverse prezentate în continuare reprezintă estimări, deoarece pentru majoritatea reacțiilor nu sunt disponibile date adecvate pentru calcularea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse asociate cefuroximei sodice poate varia în funcție de indicația clinică.

Datele provenite din studiile clinice au fost utilizate pentru a determina frecvența reacțiilor adverse de la foarte frecvente la rare. Frecvențele alocate celorlalte reacții adverse rămase (de exemplu cele care au avut o frecvență <1/10000) au fost în principal determinate folosind date apărute după punerea pe piață și se referă mai mult la rata de raportare decât la frecvența reală.

Reacțiile adverse asociate tratamentului, indiferent de grad, sunt enumerate în continuare conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvență și de gradul de severitate. Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<u>Infecții și infestări</u>			dezvoltare excesivă a microorganismelor de tip <i>Candida</i> , dezvoltare excesivă a <i>Clostridium difficile</i>
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	neutropenie, eozinofilie, reducere a valorii hemoglobinei	leucopenie, pozitivare a testului Coombs	trombocitopenie, anemie hemolitică
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>			febră indusă de administrarea medicamentului, nefrită interstițială, anafilaxie, vasculită cutanată
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>		tulburări gastro-intestinale	colită pseudomembranoasă
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	creștere tranzitorie a valorilor serice	creștere tranzitorie a bilirubinemiei	

	ale enzimelor hepatice		
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupție cutanată tranzitorie, urticarie și prurit	eritem polimorf, necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson, angioedem
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>			creșterea creatininemiei, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale azotului ureic și reducerea clearance-ului creatininei (vezi punctul 4.4)
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	reacții la locul administrării injecției, care pot include durere și tromboflebită		
<p><i>Descriere a reacțiilor adverse selectate</i></p> <p>Cefalosporinele sunt o clasă de medicamente care prezintă tendința de a fi absorbite la nivelul suprafeței membranei celulare a eritrocitelor și de a interacționa cu anticorpii anti-medicament, determinând pozitivarea testului Coombs (care poate interfera cu testele de compatibilitate sanguină) și, în cazuri foarte rare, anemie hemolitică.</p> <p>Au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale enzimelor hepatice sau ale bilirubinemiei, de regulă reversibile.</p> <p>Durerea la locul injectării intramusculare este mai probabil să apară în cazul administrării unor doze mai mari. Cu toate acestea, este puțin probabil ca acest lucru să determine întreruperea tratamentului.</p>			

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al cefuroximei sodice la copii și adolescenți este concordant cu profilul de siguranță observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Major Ștefan Sănătescu nr.48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina sechele neurologice, incluzând encefalopatie, convulsii și comă. Simptomele supradozajului pot apărea în cazul în care doza nu se reduce adecvat la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Concentrațiile plasmatiche ale cefuroximei pot fi reduse prin hemodializă și dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice pentru administrare sistemică, cefalosporine de generația a doua, codul ATC: J01DC02

Mecanism de acțiune

Cefuroxima inhibă sinteza peretelui bacterian, după legarea de proteinele de legare a penicilinei (PLP). Astfel se întrerupe biosinteza peretelui celular (peptidoglican), fapt care determină liza și apoptoza celulelor bacteriene.

Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la cefuroximă poate fi determinată de unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme:

- hidroliza de către beta-lactamaze incluzând (dar nu limitându-se la) beta-lactamazele cu spectru extins (BLSE) și enzimele Amp-C, a căror expresie ar putea fi indusă sau inhibată stabil la anumite specii bacteriene aerobe Gram-negativ;
- afinitatea redusă a proteinelor de legare a penicilinei pentru cefuroximă;
- lipsa de permeabilitate a membranei externe, care restricționează accesul cefuroximei la nivelul proteinelor de legare a penicilinei în cazul bacteriilor Gram-negativ;
- pompele bacteriene de eflux.

Este de așteptat ca microorganismele care au dobândit rezistență la alte cefalosporine administrate injectabil să fie rezistente la cefuroximă. În funcție de mecanismul de rezistență, microorganismele cu rezistență dobândită la penicilină pot prezenta sensibilitate scăzută sau rezistență la cefuroximă.

Valori critice pentru cefuroximă sodică

Valorile critice ale CMI (concentrația minimă inhibitoare) stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate în continuare:

Microorganism	Valori critice (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp	Referința ³	Referința ³
<i>Streptococcus</i> A,B,C și G	Referința ⁴	Referința ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (altele)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Valori critice nespecifice ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Valorile critice caracteristice cefalosporinelor pentru *Enterobacteriaceae* detectează toate mecanismele de rezistență importante din punct de vedere clinic (inclusiv BLSE și AmpC mediată de plasmide). Unele tulpini care produc beta-lactamaze prezintă sensibilitate sau sensibilitate intermediară la cefalosporinele de generația a treia sau a patra, în condițiile acestor valori critice și trebuie raportate conform rezultatelor testelor, cu alte cuvinte prezența sau absența unei BLSE nu este în sine un factor care să influențeze stabilirea categoriei de sensibilitate. În numeroase zone, depistarea și caracterizarea BLSE este recomandată sau obligatorie pentru a facilita controlul infecțiilor.

² Valorile critice se corelează cu administrarea unei doze de 1,5 g × 3 și doar pentru *E. coli*, *P. mirabilis* și *Klebsiella* spp.

³ Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității la meticilină, cu excepția ceftazidimei, a cefiximei și ceftibutenului, pentru care nu există valori critice și care nu trebuie utilizate în cazul infecțiilor stafilococice.

⁴ Sensibilitatea la antibioticele beta-lactamice a streptococilor beta-hemolitici din grupurile A, B, C și G este dedusă pe baza sensibilității la penicilină.

⁵Valorile critice se aplică dozei administrate zilnic intravenos de 750 mg × 3 precum și unei doze mari de minimum 1,5 g × 3.

S=sensibil, R=rezistent.

Sensibilitatea microorganismelor

Pentru speciile selectate, prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și de timp. Sunt necesare informații locale referitoare la rezistență, mai ales în cazul tratamentului unor infecții severe. După caz, se va solicita opinia experților, în cazul în care prevalența locală a rezistenței este cunoscută, iar oportunitatea utilizării medicamentului este pusă sub semnul întrebării, cel puțin în cazul anumitor infecții.

De regulă, cefuroxima este activă *in vitro* față de următoarele microorganisme.

Specii frecvent sensibile
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Staphylococcus aureus (meticilino-sensibil)</i> § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupul viridans)
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Microorganisme în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (altele decât <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microorganisme cu rezistență inerentă
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Clostridium difficile</i>

<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Altele:</u> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Legionella spp</i>

§ Toate speciile de *S. aureus* metilino-rezistente sunt rezistente la cefuroximă.

S-a demonstrat că activitatea *in vitro* a cefuroximei sodice și a antibioticelor aminoglicozidice administrate în asociere este cel puțin aditivă, evidențiindu-se ocazional activitate sinergică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injectarea intramusculară (IM) a cefuroximei la voluntari sănătoși, valoarea medie a concentrațiilor plasmatiche maxime a variat între 27 și 35 μg/ml pentru o doză de 750 mg și între 33 și 40 μg/ml pentru o doză de 1000 mg, valorile fiind obținute în decurs de 30 - 60 de minute după administrare. După 15 minute de la administrarea intravenoasă (i.v.) a dozelor de 750 și 1500 mg, concentrațiile plasmatiche au fost de aproximativ 50 μg/ml și, respectiv de 100 μg/ml.

După administrarea i.m. și i.v., se pare că ASC și C_{max} cresc liniar odată cu creșterea dozei, în intervalul de doze unice terapeutice cuprinse între 250 și 1000 mg. Nu s-a evidențiat acumularea cefuroximei în probele de ser prelevate de la voluntari sănătoși după administrarea intravenoasă repetată a unor doze de 1500 mg la interval de 8 ore.

Distribuire

S-a constatat că legarea de proteinele plasmatiche se face în proporție de 33 - 50%, în funcție de metoda folosită. Volumul mediu de distribuție variază între 9,3 – 15,8 l/1,73 m² după administrarea i.m. sau i.v., în intervalul de doze terapeutice cuprinse între 250 și 1000 mg. Concentrații ale cefuroximei mai mari decât valorile inhibitorii minime pentru microorganismele patogene frecvent întâlnite pot fi obținute în țesuturile de la nivelul amigdalelor, sinusurilor, în mucoasa bronșică, în os, lichid pleural, lichid articular, lichid sinovial, lichid interstițial, bilă, spută și umoarea apoasă. Cefuroxima traversează bariera hematoencefalică în cazul inflamației meningelui.

Biotransformare

Cefuroxima nu este metabolizată

Eliminare

Cefuroxima este excretată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea injectabilă intramusculară sau intravenoasă este de aproximativ 70 de minute. Cefuroxima se recuperează aproape complet (85 - 90%) sub formă de cefuroximă nemodificată în urină, în interval de 24 ore după administrare. Cea mai mare parte din doza de cefuroximă administrată se excretă în primele 6 ore. Valorile medii ale clearance-ului renal variază între 114 și 170 ml/min/1,73 m² după administrarea i.m. sau i.v., în intervalul de doze terapeutice cuprinse între 250 - 1000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește farmacocinetica cefuroximei între bărbați și femei, după administrarea unică în bolus i.v. a 1000 mg cefuroximă sub formă de sare sodică.

Vârstnici

După administrarea i.m. sau i.v., absorbția, distribuția și excreția cefuroximei la pacienții vârstnici sunt similare cu cele observate la pacienții mai tineri cu funcție renală echivalentă. Deoarece pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a prezenta reducere a funcției renale, se recomandă precauție atunci când se stabilește doza de cefuroximă, iar monitorizarea funcției renale poate fi utilă (vezi punctul 4.2).

Copii și adolescenți

S-a demonstrat că timpul de înjumătățire plasmatică a cefuroximei este semnificativ prelungit la nou-născuți, în funcție de vârsta gestațională. Cu toate acestea, la sugarii mai mari (cu vârsta >3 săptămâni), la copii și adolescenți, timpul de înjumătățire plasmatică cuprins între 60 și 90 de minute este similar celui observat la adulți.

Insuficiență renală

Cefuroxima se excretă în principal pe cale renală. Ca în cazul celorlalte antibiotice similare, la pacienții cu insuficiență renală marcată ($Cl_{cr} < 20$ ml/minut) se recomandă reducerea dozei de cefuroximă, pentru a compensa excreția mai lentă a acesteia (vezi punctul 4.2). Cefuroxima este eliminată eficient prin hemodializă și dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Deoarece cefuroxima este eliminată în principal pe cale renală, nu se așteaptă ca disfuncția hepatică să influențeze farmacocinetica cefuroximei.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Pentru cefalosporine, s-a demonstrat că cel mai important parametru de farmacocinetică-farmacodinamie corelat cu eficacitatea *in vivo* este proporția din intervalul de administrare (%T) în care concentrația nelegată se menține peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) a cefuroximei pentru speciile țintă selectate (%T>CMI).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea; cu toate acestea, dovezile existente nu indică potențial carcinogen.

Activitatea gama glutamil transpeptidazei în urina de șobolan este inhibată de o serie de cefalosporine, însă nivelul de inhibare este mai mic în cazul cefuroximei. Acest aspect ar putea fi relevant pentru interferența cu testele paraclinice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Cefuroxima nu trebuie amestecată în aceeași seringă cu nici un alt medicament cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

În mod special, cefuroxima sodică nu este compatibilă cu aminoglicozide, beta-lactamice (peniciline și cefalosporine), colistină. În cazul în care trebuie administrate în asocieri, trebuie injectate în locuri diferite. Nu trebuie amestecate în aceeași pungă sau flacon de perfuzie.

Nu se recomandă diluarea cefuroximei sodice cu bicarbonat de sodiu injectabil 2,74% m/v (masă/volum). Pacienților cărora li se administrează bicarbonat de sodiu în perfuzie, li se poate administra cefuroximă sodică printr-un tub lateral al setului de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cefuroximă-MIP 750 mg

Flacon din sticlă incoloră tip III, cu capacitatea de 15 ml, închise cu dop de cauciuc halogenobutilic sigilate cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane

Cefuroximă-MIP 1,5 g

Flacon din sticlă incoloră tip III, cu capacitatea de 50 ml sau 100 ml, închise cu dop de cauciuc halogenobutilic sigilate cu capsă din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de reconstituire

Tabelul 4. Volumul care trebuie adăugat și concentrațiile soluției obținute, de utilizat în cazul în care este necesară administrarea de doze fracționate.

Volumul care trebuie adăugat și concentrațiile soluției obținute, de utilizat în cazul în care este necesară administrarea de doze fracționate			
<u>Volumul flaconului</u>		<u>Cantitatea de apă care trebuie adăugată (ml)</u>	Concentrația aproximativă a cefuroximei (mg/ml)**
750 mg	intramuscular	3 ml	216
	intravenos în bolus	minimum 6 ml	116
	perfuzie intravenoasă	minimum 6 ml	116
1,5 g	intramuscular	6 ml	216
	intravenos în bolus	minimum 15 ml	94
	perfuzie intravenoasă	15 ml*	94

* Soluția reconstituită care se vor adăuga la 50 sau 100 ml de soluție compatibilă pentru perfuzie (vezi informațiile referitoare la compatibilitate, mai jos)

** Volumul soluției de cefuroximă rezultat în mediul de reconstituire este crescut din cauza factorului de deplasare a substanței, rezultat din concentrațiile listate în mg/ml.

Pregătirea soluției pentru injecție intravenoasă

Cefuroximă-MIP 750 mg trebuie dizolvat în minim 6 ml apă pentru preparate injectabile, iar

Cefuroximă-MIP 1,5 g trebuie dizolvat în minim 15 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția reconstituită trebuie administrată prin injecție intravenoasă lentă (timp de 3-5 minute).

Pregătirea soluției pentru perfuzie intravenoasă

Pentru perfuzia intravenoasă rapidă, Cefuroximă-MIP 750 mg trebuie dizolvat în minim 6 ml apă pentru preparate injectabile și perfuzat timp de 30-60 minute. Cefuroximă-MIP 1,5 g trebuie dizolvat în minim 15 ml apă pentru preparate injectabile; soluția reconstituită se va adăuga la 50 sau 100 ml de soluție compatibilă pentru perfuzie (vezi informațiile referitoare la compatibilitate, mai jos) și perfuzată timp de 30-60 minute.

Injecție intramusculară

Cefuroximă-MIP 750 mg trebuie dizolvat în 3 ml apă pentru preparate injectabile, iar Cefuroximă-MIP 1,5 g trebuie dizolvat în 6 ml apă pentru preparate injectabile.

Pentru a evita durerea datorită volumului de soluție injectat, nu trebuie injectați mai mult de 5 ml pe loc de administrație.

Soluțiile reconstituite trebuie inspectate vizual. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, fără particule vizibile.

Compatibilitate

Cefuroximă sodică 1,5 g reconstituită cu 15 ml apă pentru preparate injectabile poate fi adăugată soluției injectabile care conține metronidazol (500 mg/100 ml) și ambele își mențin activitatea timp de până la 24 ore, la temperaturi sub 25°C.

Cefuroximă sodică 1,5 g este compatibilă cu azlocilină 1 g (în 15 ml) sau 5 g (în 50 ml) timp de până la 24 ore, la temperatura de 4°C sau timp de 6 ore la temperaturi sub 25°C.

Cefuroxima sodică (5 mg/ml) în soluție injectabilă cu xilitol 5% m/v sau 10% m/v poate fi păstrată timp de până la 24 ore la 25°C.

Cefuroxima sodică este compatibilă cu soluția care conține clorhidrat de lidocaină până la 1%.

Cefuroxima sodică este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile. Își va menține potența timp de până la 24 ore, la temperatura camerei în:

- Clorură de sodiu 0,9% m/v soluție pentru preparate injectabile BP
- Glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile BP
- Clorură de sodiu 0,18% m/v plus glucoză 4% soluție pentru preparate injectabile BP
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,225% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 10% soluție pentru preparate injectabile
- Zahăr invertit 10% în apă pentru preparate injectabile
- Soluție injectabilă Ringer USP
- Soluție injectabilă Ringer lactat USP
- Soluție injectabilă de lactat de sodiu M/6
- Soluție injectabilă de lactat de sodiu compus BP (soluție Hartmann).

Stabilitatea cefuroximei sodice în soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 0,9% BP m/v și glucoză 5% nu este influențată de prezența fosfatului sodic de hidrocortizon.

De asemenea, s-a constatat că cefuroxima sodică este compatibilă timp de 24 ore la temperatura camerei atunci când este amestecată în perfuzie i.v. cu:

Heparină (10 și 50 unități/ml) în soluție de clorură de sodiu pentru preparate injectabile 0,9%; clorură de potasiu (10 și 40 mEqL) în soluție de clorură de sodiu pentru preparate injectabile 0,9%.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13536/2020/01
13537/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Decembrie 2009
Data reînnoirii autorizației – Noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.