

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ceferoxan 250 mg comprimate filmate

Ceferoxan 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ceferoxan 250 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține cefuroximă 250 mg, echivalent la cefuroximă axetil 300,715 mg.

Ceferoxan 500 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține cefuroximă 500 mg, echivalent la cefuroximă axetil 601,43 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

*Ceferoxan 250 mg*

Comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare albastră, inscripționate cu „204” pe una dintre fețe, cu dimensiunile 15,1 mm x 8,1 mm.

*Ceferoxan 500 mg*

Comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare albastră, inscripționate cu „203” pe una dintre fețe, cu dimensiunile 19,1 mm x 9,1 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ceferoxan este indicat la adulți, adolescenți și copii cu greutatea corporală peste 40 kg și care pot înghiți comprimate, pentru tratamentul următoarelor infecții:

- Amigdalite și faringite streptococice acute
- Sinuzită bacteriană acută
- Otită medie acută
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi
- Tratamentul bolii Lyme în stadiile incipiente.

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Durata obișnuită a terapiei este de șapte zile (poate varia de la cinci la zece zile).

Tabelul 1. Adulți, adolescenți și copii (cu greutatea  $\geq 40$  kg)

Indicație clinică	Doze
Amigdalite și faringite acute, sinuzită bacteriană acută	250 mg de două ori pe zi
Otită medie acută	500 mg de două ori pe zi
Exacerbări acute ale bronșitei cronice	500 mg de două ori pe zi
Cistită	250 mg de două ori pe zi
Pielonefrită	250 mg de două ori pe zi
Infecții necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi	250 mg de două ori pe zi
Boala Lyme	500 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile (între 10 și 21 zile)

### **Copii și adolescenți**

Ceferoxan 250 mg și Ceferoxan 500 mg comprimate filmate nu sunt recomandate la copiii cu greutatea sub 40 kg și celor care nu pot înghiți comprimate.

Tabelul 2. Copii și adolescenți (cu greutate  $< 40$  kg)

Indicația clinică	Doze
Amigdalite și faringite acute, sinuzită bacteriană acută	10 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 125 mg de două ori pe zi
Copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu otită medie sau, dacă este cazul, cu infecții mai severe	15 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 250 mg de două ori pe zi
Cistită	15 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 250 mg de două ori pe zi
Pielonefrită	15 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 250 mg de două ori pe zi, timp de 10 până la 14 zile
Infecții necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi	15 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 250 mg de două ori pe zi
Boala Lyme	15 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 250 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile (între 10 și 21 de zile)

Cefuroximă axetil comprimate și cefuroximă axetil granule pentru suspensie orală nu sunt bioechivalente și nu se pot substitui în aceeași cantitate, pe baza unui calcul miligram-per-miligram (vezi pct. 5.2).

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Siguranța și eficacitatea cefuroximei axetil nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală.

Cefuroxima este excretată în principal de către rinichi. La pacienții cu insuficiență renală semnificativă se recomandă reducerea dozei de cefuroximă, pentru a compensa excreția mai lentă. Dializa elimină eficient cefuroxima.

Tabelul 3. Dozele de Ceferoxan recomandate la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	$t_{1/2}$ (ore)	Doza recomandată
$\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,4–2,4	nu este necesară ajustarea dozei (doza standard de 125 mg - 500 mg, administrată de două ori pe zi)

10-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,6	doza individuală standard, administrată la interval de 24 de ore
<10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,8	doza individuală standard, administrată la interval de 48 de ore
Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă	2 – 4	trebuie administrată o doză individuală standard suplimentară, la finalul fiecărei ședințe de dializă

#### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece cefuroxima este eliminată în principal pe cale renală, nu este de așteptat ca prezența disfuncției hepatice să influențeze farmacocinetica cefuroximei.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate de Ceferoxan trebuie administrate după masă, pentru a asigura absorbția optimă.

Comprimatele filmate de Ceferoxan nu trebuie sfărâmate și, de aceea, această formă farmaceutică nu este potrivită pentru tratamentul pacienților care nu pot înghiți comprimate. La copii se poate utiliza cefuroximă sub formă de suspensie orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la antibiotice din clasa cefalosporinelor.

Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu, reacții anafilactice) la orice tip de medicament antibacterian beta-lactamic (peniciline, monobactami și carbapenemi).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții de hipersensibilitate

Se recomandă precauție specială la pacienții care au prezentat reacții alergice la peniciline sau la alte antibiotice beta-lactamice, deoarece există risc de sensibilitate încrucișată. Similar celorlalte antibiotice beta-lactamice, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate severe, ocazional letale. În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate severe, tratamentul cu cefuroximă trebuie întrerupt imediat și trebuie aplicate măsurile 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 beta-lactamic. Cefuroxima trebuie administrată cu precauție la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate non-severe la alte antibiotice beta-lactamice.

#### Reacție Jarisch-Herxheimer

Reacția Jarisch-Herxheimer a fost observată după tratamentul cu cefuroximă axetil pentru boala Lyme. Aceasta este rezultatul direct al activității bactericide a cefuroximei axetil asupra bacteriei care cauzează boala Lyme, spirocheta *Borrelia burgdorferi*. Pacienților trebuie să li ofere asigurări că această reacție este o consecință frecventă și, de regulă, auto-limitantă a terapiei cu antibiotice în boala Lyme (vezi pct. 4.8).

#### Dezvoltarea microorganismelor non-susceptibile la tratament

Similar altor antibiotice, utilizarea cefuroximei axetil 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).

În cazul tratamentului cu aproape toate substanțele antibacteriene, inclusiv cefuroxima au fost raportate cazuri de colită pseudomembranoasă asociată antibioterapiei, cu 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 pct. 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 (vezi pct. 4.8).

#### Interferența cu investigațiile diagnostice

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

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 concentrației glucozei din sânge/plasmă la pacienții tratați cu cefuroximă axetil.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Medicamentele care reduc aciditatea gastrică pot determina reducerea biodisponibilității cefuroximei axetil, comparativ cu perioada de repaus alimentar, și tind să anuleze efectul de absorbție postprandială crescută.

Cefuroxima se excretă prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Utilizarea concomitentă a probenecidului nu este recomandată. Administrarea concomitentă a probenecidului determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatiche maxime, a ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a cefuroximei.

Utilizarea concomitentă cu anticoagulatele 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 efecte nocive în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară sau fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală. Ceferoxan trebuie prescris la femeile gravide numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

#### Alăptarea

Cefuroxima se excretă în cantități mici în laptele uman. Nu se așteaptă să apară reacții adverse în cazul administrării dozelor terapeutice, deși nu se poate exclude riscul de apariție a diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor. Este posibil să fie necesară întreruperea alăptării din cauza acestor efecte. Trebuie avută în vedere posibilitatea sensibilizării. Cefuroxima trebuie administrată în timpul alăptării numai după ce medicul curant evaluează raportul beneficiu/risc.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectele cefuroximei axetil asupra fertilității la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au demonstrat 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, deoarece acest medicament poate provoca amețeli, pacienții trebuie avertizați să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse sunt dezvoltarea excesivă a microorganismelor de tip *Candida*, eozinofilia, cefaleea, amețelile, tulburările gastro-intestinale și creșterea tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice.

Categoriile de frecvență alocate reacțiilor adverse prezentate în continuare reprezintă estimări, deoarece pentru majoritatea reacțiilor (de exemplu, cele provenite din studiile controlate placebo) nu sunt disponibile date adecvate pentru calcularea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse asociate cefuroximei axetil poate varia în funcție de indicația clinică.

Datele provenite din studiile clinice ample au fost utilizate pentru a determina frecvența reacțiilor adverse de la foarte frecvente la rare. Frecvențele alocate celorlalte reacții adverse rămase (cele cu frecvență <1/10000) au fost determinate în principal folosind date provenite din experiența de după punerea pe piață și se referă mai degrabă la rata de raportare decât la frecvența reală. Nu au fost disponibile date din studiile clinice controlate placebo. În cazul în care incidența a fost calculată folosind date provenite din studii clinice, acestea s-au bazat pe date corelate cu terapia medicamentoasă (evaluate de investigator).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse asociate tratamentului, indiferent de grad, sunt enumerate în continuare conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și în funcție de frecvență și de grad 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  $< 1/10000$ ;
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>	dezvoltare excesivă a microorganismelor de tipul <i>Candida</i>		dezvoltarea excesivă a <i>Clostridium difficile</i>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	eozinofilie	pozitivare a testului Coombs, trombocitopenie, leucopenie (uneori severă)	anemie hemolitică <sup>1</sup>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			febră indusă de administrarea medicamentului, boala serului, anafilaxie, reacție Jarisch-Herxheimer
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	cefalee, amețeli		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	diaree, greață, durere abdominală	vărsături	colită pseudomembranoasă
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice <sup>2</sup>		icter (predominant colestatic), hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		erupție cutanată tranzitorie	urticarie, prurit, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (necroliză exantematică) (vezi <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> ), angioedem

#### Descriere a reacțiilor adverse selectate

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>Au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, de regulă reversibile.

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al cefuroximei axetil la copii și adolescenți este concordant cu profilul 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 Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

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

#### Abordare terapeutică

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, cefalosporine de generația a doua, codul ATC: J01DC02

#### Mecanism de acțiune

Cefuroxima axetil este hidrolizată de esteraze la antibioticul activ, cefuroximă. Cefuroxima inhibă sinteza peretelui bacterian, după legarea de proteinele de legare a penicilinei (PLP). Astfel se întrerupe biosinteza peretelui celular (de 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-negative;
- afinitate 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-negative;
- 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 axetil

Valorile critice ale CIM (concentrația inhibitorie minimă) stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt după cum urmează:

Microorganism	Valori critice (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,2</sup>	≤8	>8
<i>Staphylococcus</i> spp	Referința <sup>3</sup>	Referința <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A,B,C și G	Referința <sup>4</sup>	Referința <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Valori critice nespecifice <sup>1</sup>	DI <sup>5</sup>	DI <sup>5</sup>

<sup>1</sup>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 rezultatele 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.

<sup>2</sup>Doar ITU necomplicate (cistită) (vezi pct. 4.1).

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

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

<sup>5</sup>Dovezi insuficiente (DI) cu privire la faptul că speciile respective sunt o țintă adecvată pentru terapia cu medicamentul respectiv. Se poate raporta o CIM pentru care există comentarii, însă nu și clasificare S sau R.

S-sensibil; R-rezistent

#### Sensibilitatea microorganismelor

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și de timp pentru speciile selectate și 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 pune sub semnul întrebării oportunitatea utilizării cefuroximei axetil, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

<b>Specii frecvent sensibile</b>
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-sensibil)* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochete:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Microorganismele în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă</b>
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (altele cu excepția <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia</i> spp.
<u>Microorganismele anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Microorganismele anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<b>Microorganismele cu rezistență inerentă</b>
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Microorganismele anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Altele:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\*Toate speciile de *S. aureus* metilino-rezistent sunt rezistente și la cefuroximă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice



### Absorbție

După administrarea orală, cefuroxima axetil este absorbită din tractul gastrointestinal și hidrolizată rapid la nivelul mucoasei intestinale și sângelui, eliberând cefuroximă în circulație. Administrarea imediat după masă permite absorbția optimă.

După administrarea de cefuroximă axetil echivalent cu comprimate filmate, concentrațiile plasmatice maxime (2,9 μg/ml pentru o doză de 125 mg, 4,4 μg/ml pentru o doză de 250 mg, 7,7 μg/ml pentru o doză de 500 mg și 13,6 μg/ml pentru o doză de 1000 mg) se obțin la aproximativ 2,4 ore după administrarea împreună cu alimente. Rata de absorbție a cefuroximei administrate sub formă de suspensie este redusă, comparativ cu administrarea sub formă de comprimate, ducând la obținerea unor valori mai mici ale concentrațiilor plasmatice maxime, după o perioadă mai mare de timp de la administrare și la reducerea biodisponibilității sistemice (reducere de 4 - 17%). Suspensia orală care conține cefuroximă axetil nu a fost bioechivalentă cu comprimatele care conțin cefuroximă axetil în cazul testelor efectuate la adulți sănătoși și, de aceea, aceste forme farmaceutice nu sunt intersanjabile pe baza unui calcul miligram-per-miligram (vezi punctul 4.2).

Farmacocinetica cefuroximei este liniară în intervalul de doze terapeutice administrate oral cuprinse între 125 și 1000 mg.

Nu s-a produs acumularea cefuroximei după administrarea orală de doze repetate cuprinse între 250 și 500 mg.

### Distribuție

S-a constatat că legarea de proteine plasmatice se face în proporție de 33 - 50%, în funcție de metoda folosită. După administrarea unei doze unice de cefuroximă axetil 500 mg echivalent cu comprimate filmate, la 12 voluntari sănătoși, volumul de distribuție observat a fost de 50 l (CV%=28%). 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, os, lichid pleural, lichid articular, lichid sinovial, lichid interstițial, bilă, spută și în umoarea apoasă. Cefuroxima traversează bariera hematoencefalică în cazul inflamației meningelui.

### Metabolizare

Cefuroxima nu este metabolizată.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este cuprins între 1 și 1,5 ore. Cefuroxima este excretată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Clearance-ul renal este cuprins în intervalul 125 - 148 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### *Grupe speciale de pacienți*

#### Sex

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește farmacocinetica cefuroximei între bărbați și femei.

#### Persoane vârstnice

Nu este necesară precauție specială la pacienții vârstnici cu funcție renală normală pentru doze care nu depășesc doza maximă uzuală de 1 g pe zi. Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de reducere a funcției renale; de aceea, doza trebuie ajustată în conformitate cu funcția renală la pacienții vârstnici (vezi punctul 4.2).

#### Copii și adolescenți

La sugarii mai mari (vârsta >3 luni), la copii și adolescenți, farmacocinetica cefuroximei este similară celei observate la adulți.

Nu există date provenite din studiile clinice referitoare la administrarea cefuroximei axetil la copii cu vârsta sub 3 luni.

### Insuficiență renală

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea cefuroximei axetil la pacienți cu insuficiență renală. Cefuroxima se excretă în principal pe cale renală. De aceea, ca în cazul celorlalte antibiotice similare, la pacienții cu insuficiență renală semnificativă (de exemplu, Clcr <30 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 dializă.

### Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date provenite de la pacienți cu 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 a 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**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină PH 102  
Croscarmeloză sodică  
Lauril sulfat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de calciu  
Carbonat de calciu  
Crospovidonă (tip A)

#### *Film*

Hipromeloză (6 cp)  
Dioxid de titan (E171)  
Propilenglicol  
Albastru strălucitor FCF (E133)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din OPA-Al-PVC/Alu: cutie cu 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20 sau 24 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Krka, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto  
Slovenia.

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13857/2021/01-08  
13858/2021/01-08

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2021