

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinnat 125 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml suspensie reconstituită conțin cefuroximă 125 mg sub formă de cefuroximă axetil 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

5 ml suspensie reconstituită conțin aspartam (E 951) 0,021 g.

5 ml suspensie reconstituită conțin zahăr 3,1 g.

5 ml suspensie reconstituită conțin propilenglicol (E 1520) 6 mg.

5 ml suspensie reconstituită conțin alcool benzilic (E 1519) 4,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zinnat este indicat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 3 luni pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos (vezi pct. 4.4 și 5.1)

- Amigdalite și faringite streptococice acute.
- Sinuzită bacteriană acută.
- Otită medie acută.
- Exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive 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). Doza de cefuroximă care este selectată pentru a trata o infecție individuală ar trebui să ia în considerare:

- Agenții patogeni așteptați și susceptibilitatea lor probabilă la cefuroximă axetil
- Severitatea și locul infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului; așa cum se arată mai jos.

Durata tratamentului trebuie determinată de tipul de infecție și de răspunsul pacientului și, în general, nu trebuie să fie mai lungă decât cea recomandată.

Tabelul 1. Adulți, adolescenți și copii (cu greutate ≥ 40 kg)

Indicația 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 bolii pulmonare obstructive 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 de zile)

Tabelul 2. Copii și adolescenți (cu greutate < 40 kg) (vezi, de asemenea, Tabelul 3 și 4)

Indicația clinică	Doze
Amigdalite și faringite acute	10 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 250 mg de două ori pe zi
Otită medie acută	15 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 250 mg de două ori pe zi
Sinuzită bacteriană acută	10 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)

Nu există experiență cu privire la utilizarea Zinnat la copii cu vârsta sub 3 luni.

La sugari (începând cu vârsta de 3 luni) și copii cu greutatea mai mică de 40 kg, este de preferat ca ajustarea dozei să fie făcută în funcție de greutate.

Comprimatele care conțin cefuroximă axetil și granulele pentru suspensie orală care conțin cefuroximă axetil nu sunt bioechivalente și nu sunt intersanjabile pe baza unui calcul miligram-per-miligram (vezi pct. 5.2).

Următoarele două tabele, prezentate în funcție de greutatea corporală, reprezintă recomandări orientative pentru administrare simplificată, de exemplu, cu ajutorul lingurițelor dozatoare (5 ml) pentru suspensia multi-doză de 125 mg/5 ml, dacă sunt disponibile.

Tabelul 3. 10 mg/kg pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 3 luni și peste și greutatea < 40 kg

Interval de greutate (kg)	Doză (mg) de două ori pe zi	Volumul de suspensie reconstituită per doză (ml)	
		125 mg /5ml	250 mg/ 5ml
4 - 6	40 - 60	2,5	-
6 - 12,5	60 - 125	2,5 - 5	-
12,5 - 25	125 - 250	5 - 10	2,5 - 5
Mai mare decât 25	250	10	5

Tabelul 4. 15 mg/kg pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 3 luni și peste și greutatea < 40 kg

Interval de greutate (kg)	Doză (mg) de două ori pe zi	Volumul de suspensie reconstituită per doză (ml)	
		125 mg /5ml	250 mg/ 5ml
4 - 6	60 - 90	2,5 - 5	-
6 - 12	90 - 180	5 - 7,5	2,5 - 5
12 - 16	180 - 240	7,5 - 10	5
Mai mare decât 16	250	10	5

Pentru a îmbunătăți complianța și acuratețea dozării la copii foarte mici, o seringă dozatoare ar putea fi furnizată cu flacoanele multidoză.

Dacă este necesar, seringă dozatoare poate fi utilizată la copii mai mari (vă rugăm să consultați tabelele de dozare de mai jos).

Pentru administrarea de doze de 10 mg/kg utilizând suspensie 125 mg/5ml la copiii cu greutatea "W" kg; numărul de mililitri de suspensie necesară se calculează astfel: $(10 \times W \times 5)/125$

Pentru administrarea de doze de 10 mg/kg utilizând suspensie 250 mg/5ml la copiii cu greutatea "W" kg; numărul de mililitri de suspensie necesară se calculează astfel: $(10 \times W \times 5)/250$

În tabelul de mai jos sunt prezentate câteva exemple de doze pentru administrarea cu seringă dozatoare pediatrică, exprimate în ml sau mg, calculate pe baza greutății corporale a copilului exprimată în kg.

Tabelul 5. 10 mg/kg/doză (Seringă dozatoare pediatrică)

Greutatea copilului (kg)	Doză (mg) de două ori pe zi	Volumul de suspensie reconstituită per doză (ml)	
		125 mg/5 ml de două ori pe zi	250 mg/5 ml mg/kg de două ori pe zi
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

Pentru administrarea de doze de 15 mg/kg utilizând suspensie 125 mg/5ml la copiii cu greutatea "W" kg; numărul de mililitri de suspensie necesară se calculează astfel: $(15 \times W \times 5)/125$

Pentru administrarea de doze de 15 mg/kg utilizând suspensie 250 mg/5ml la copiii cu greutatea "W" kg; numărul de mililitri de suspensie necesară se calculează astfel: $(15 \times W \times 5)/250$

În tabelul de mai jos sunt prezentate câteva exemple de doze pentru administrarea cu seringă dozatoare pediatrică, exprimate în ml sau mg, calculate pe baza greutății corporale a copilului exprimată în kg.

Tabelul 6. 15 mg/kg/doză (Seringă dozatoare pediatrică)

		Volumul de suspensie reconstituită per doză (ml)	
Greutatea copilului (kg)	Doză (mg) de două ori pe zi	Doză de 125 mg/5 ml mg/kg de două ori pe zi	Doză de 250 mg/5 ml mg/kg de două ori pe zi
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

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 7. Doze de Zinnat recomandate la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	T _{1/2} (ore)	Doza recomandată
≥30 ml/min/1,73 m ²	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 ²	4,6	doza individuală standard administrată la interval de 24 de ore

<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	doza individuală standard administrată la interval de 48 de ore
Pe durata ședințelor de hemodializă	2 – 4	trebuie administrată o singură 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

Pentru a asigura absorbția optimă, suspensia care conține cefuroximă axetil trebuie administrată împreună cu alimente.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

În funcție de doză există disponibile și alte prezentări.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefuroximă 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 betalactamic (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. Au existat raportări privind reacții de hipersensibilitate care au progresat la sindromul Kounis (arteriospasm coronarian acut alergic care poate avea ca rezultat un infarct miocardic, vezi pct. 4.8). 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 betalactamic. Cefuroxima trebuie administrată cu precauție la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate non-severe la alte antibiotice beta-lactamice.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv: sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, în asociere cu tratamentul cu cefuroximă (vezi pct. 4.8).

În momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent pentru reacții adverse cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea cefuroximei trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, NET sau DRESS la utilizarea cefuroximei, tratamentul cu cefuroximă nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment.

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 *Clostridioides difficile*), fapt care poate impune întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Cazuri de colită pseudomembranoasă asociată antibioterapiei au fost raportate în cazul tratamentului cu aproape toate substanțele antibacteriene, inclusiv cefuroxima, 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 pct. 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu cefuroximă și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides 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.

Informații importante despre excipienți

Trebuie să se țină cont de cantitatea de zahăr din compoziția suspensiei care conține cefuroximă axetil în cazul pacienților cu diabet zaharat și să se asigure recomandări adecvate.

Conține 0,021 g aspartam (E951) per doză de 5 ml. Aspartamul este o sursă de fenilalanină și, prin urmare, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu fenilcetonurie.

Conține zahăr 3,1 g per doză de 5 ml. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să ia acest medicament.

Conține propilenglicol (E 1520) 6 mg per doză de 5 ml.

Conține alcool benzilic (E 1519) 4,5 mg per doză de 5 ml. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.

Alcoolul benzilic trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică sau la pacientele gravide sau care alăptează, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză

metabolică). Volumele mari de alcool benzilic trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la subiecții cu insuficiență hepatică sau renală, din cauza riscului de acumulare. În plus, utilizarea suspensiei de cefuroximă axetil mai mult de o săptămână la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) trebuie evitată, cu excepția cazului în care este necesară clinic, din cauza riscului de acumulare.

Suspensia de cefuroximă axetil conține aspartam, care este o sursă de fenilalanină, și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu fenilketonurie. Nu sunt disponibile date clinice sau non-clinice pentru evaluarea utilizării aspartam la sugarii cu vârsta sub 12 săptămâni.

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 plasmatice maxime, a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ale 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. Zinnat 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 $< 1/10000$ 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>Clostridioides difficile</i>
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	eozinofilie	Pozitivare a testului Coombs, trombocitopenie, leucopenie (uneori severă)	anemie hemolitică
<u>Tulburări cardiace</u>			sindromul Kounis
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>			febră indusă de administrarea medicamentului, boala serului, anafilaxie, reacție Jarisch-Herxheimer
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	cefalee, amețeli		
<u>Tulburări gastrointestinale</u>	diaree, greață, durere abdominală	vărsături	colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice		icter (predominant colestatic), hepatită

<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupție cutanată tranzitorie	urticarie, prurit, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (necroliză exantematică) (vezi <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>), angioedem, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
---	--	------------------------------	--

Descriere a reacțiilor adverse selectate

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.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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).

Concentrațiile plasmatice 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 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-negativ;
- 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-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 axetil

Valorile critice ale CIM (concentrația inhibitorie minimă) stabilite de EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) versiunea 13, valabilă de la 01 ianuarie 2023, sunt după cum urmează:

Microorganism	Valori critice (mg/l)	
	<u>S</u> ≤	<u>R</u> >
<i>Enterobacteriales</i> ^{1,2}	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp	Referința ³	Referința ³
<i>Streptococcus grupurile A, B, C și G</i>	Referința ⁴	Referința ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus. influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4

¹ Valorile critice caracteristice cefalosporinelor pentru *Enterobacteriales* detectează toate mecanismele de rezistență importante din punct de vedere clinic (inclusiv BLSE și AmpC mediată de plasmide). Unele izolate care produc beta-lactamaze sunt susceptibile la cefalosporine de generația a 3-a sau a 4-a cu aceste valori critice și trebuie raportate conform rezultatelor testelor, cu alte cuvinte prezența sau absența unei BLSE nu influențează în sine stabilirea categoriei de sensibilitate. Depistarea și caracterizarea BLSE sunt recomandate în scopuri de sănătate publică și de control al infecțiilor.

² Doar infecție necomplicată a tractului urinar (ITU), *E. coli*, *Klebsiella* spp. (cu excepția *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. și *P. mirabilis*.

³ Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea la cefoxitină, cu excepția cefiximei, ceftazidimei, ceftazidimă-avibactam, ceftibuten și ceftolozan-tazobactam, care nu au valori critice și nu trebuie utilizate pentru infecții stafilococice. Pentru agenții administrați pe cale orală, trebuie avută grijă pentru a obține o expunere suficientă la locul infecției. Dacă cefotaxima și ceftriaxona sunt raportate pentru stafilococi sensibili la metilicilină, acestea trebuie raportate „Susceptibil, expunere crescută” (I). Unele *S. aureus* rezistente la metilicilină sunt sensibile la ceftarolină și ceftobiprol.

⁴ Sensibilitatea la cefalosporine a streptococilor din grupurile A, B, C și G este dedusă din sensibilitatea la penicilină.

S=sensibil, regim de dozare standard; I = sensibil, expunere crescută; 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.

De regulă, cefuroxima este activă *in vitro* împotriva următoarelor tipuri de microorganisme.

Specii frecvent sensibile

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:

Staphylococcus aureus (metilicilino-sensibil)*
Staphylococcus coagulazo-negativ (metilicilino-sensibil)
Streptococcus pyogenes
Streptococcus agalactiae

Microorganisme aerobe Gram-negativ:

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis

Spirochete:

Borrelia burgdorferi

Microorganisme în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:

Streptococcus pneumoniae

<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ:</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. (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.
<u>Microorganismele cu rezistență inerentă</u>
<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> <i>Serratia marcescens</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-rezistente 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 sub formă de comprimate, concentrațiile plasmatice maxime (2,1 mcg/ml pentru o doză de 125 mg, 4,1 mcg/ml pentru o doză de 250 mg, 7,0 mcg/ml pentru o doză de 500 mg și 13,6 mcg/ml pentru o doză de 1000 mg) se obțin la aproximativ 2 până la 3 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 pct. 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 plasmatică se face în proporție de 33 - 50%, în funcție de metoda folosită. După administrarea unei doze unice de cefuroximă axetil 500 mg sub formă de comprimate, 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/1,73m².

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Vârstnici

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 pct. 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, $Cl_{cr} < 30$ ml/minut) se recomandă

reducerea dozei de cefuroximă, pentru a compensa excreția mai lentă a acesteia (vezi pct. 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 inhibitorie minimă (CIM) a cefuroximei pentru speciile țintă selectate (%T>CIM).

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

Aspartam (E 951)
Gumă xantan
Acesulfam potasic (E 950)
Povidonă K30
Acid stearic
Zahăr
Aroma Tutti Frutti (conține propilenglicol (E 1520) și alcool benzilic (E 1519))
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

A fost raportată pozitivarea testului Coombs în timpul tratamentului cu cefalosporine – acest fenomen poate interfera cu testele de compatibilitate sanguină.

6.3 Perioada de valabilitate

Termenul de valabilitate pentru suspensia nereconstituită de Zinnat suspensie de la data fabricației este de 2 ani.

După reconstituire, suspensia poate fi păstrată timp de până la 10 zile, dacă este ținută la frigider la temperaturi între 2 și 8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Pentru condițiile de păstrare a suspensiei reconstituite de Zinnat vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zinnat suspensie se prezintă sub formă de granule uscate, de culoare albă sau aproape albă, cu aromă Tutti Frutti. Atunci când este reconstituit conform instrucțiunilor, reprezintă echivalentul a 125 mg cefuroximă (sub formă de cefuroximă axetil) la 5 ml de suspensie.

Este disponibil în flacon din sticlă brună de tip III conform Ph. Eur., prevăzut cu membrană de sigilare termosudată, conținând granule pentru 50 ml suspensie de 125 mg/5 ml.

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.

Granule pentru suspensie orală 125 mg/5 ml

Instrucțiuni pentru reconstituire/administrare

Flaconul trebuie agitat cu putere înainte de administrarea medicamentului.

Suspensia reconstituită trebuie păstrată la frigider, între 2 și 8°C, timp de maxim 10 zile.

Dacă se dorește, suspensia Zinnat din flacoanele multidoză poate fi diluată în sucuri reci de fructe sau în băuturi pe bază de lapte și trebuie administrată imediat.

Vă rugăm să rețineți că timpul necesar pentru prepararea suspensiei de Zinnat înainte de administrarea primei doze va dura mai mult de o oră. Aceasta include timpul în frigider, pentru ca suspensia să se „așeze”.

1. Se agită flaconul pentru a dispersa conținutul. Toate granulele ar trebui să curgă liber în flacon. Se scoate capacul flaconului și se desprinde membrana de sigilare. Dacă această membrană este deteriorată sau lipsește, medicamentul trebuie returnat farmacistului.
2. Se adăugă în paharul dozator cantitatea de apă rece indicată pe etichetă sau până la linia care indică volumul de pe paharul dozator furnizat (dacă este furnizat). Dacă apa a fost fiartă înainte, trebuie lăsată să se răcească la temperatura camerei înainte de adăugare. Nu se amestecă Zinnat granule pentru suspensie orală cu lichide calde sau fierbinți. Trebuie utilizată apă rece pentru a preveni ca suspensia să devină prea groasă.
3. Turnați cantitatea totală de apă rece în flacon. Puneți la loc capacul flaconului. Lăsați flaconul în repaus pentru a permite apei să umecteze toate granulele; acest lucru ar trebui să dureze aproximativ 1 minut.
4. Se poziționează flaconul vertical și se agită cu putere (timp de minimum 15 secunde), până când toate granulele se amestecă cu apa.
5. Se întoarce flaconul în poziție verticală și se agită bine timp de cel puțin 1 minut până când toate granulele se amestecă cu apa.

Suspensia de Zinnat trebuie depozitată imediat în frigider, la temperaturi între 2 și 8°C (a nu se congela) și se lasă să stea în repaus cel puțin o oră înainte de a administra prima doză. Suspensia

reconstituită trebuie să fie păstrată la frigider tot timpul; la frigider între 2 și 8°C, suspensia reconstituită poate fi păstrată timp de până la 10 zile.
Agitați întotdeauna flaconul înainte de a lua medicamentul. Pentru administrarea fiecărei doze este furnizată o seringă dozatoare sau o linguriță.

Instrucțiuni pentru utilizarea seringii dozatoare (dacă este furnizată în ambalaj)

1. Se scoate capacul flaconului și se introduce dispozitivul format din seringă și guler în gâtul flaconului. Se apasă până la capăt, adică până când gulerul se fixează la nivelul gâtului flaconului și nu se mai mișcă. Se răstoarnă flaconul împreună cu seringă.
2. Se trage pistonul în interiorul seringii până când marginea corpului seringii este aliniată cu semnul de pe piston corespunzător dozei necesare.
3. Se aduc în poziție verticală flaconul și seringă. Ținând seringă cu mâna și pistonul pentru a asigura că acesta din urmă rămâne nemișcat, se scoate seringă din flacon, lăsând gulerul din plastic la nivelul gâtului flaconului.
4. Pacientul trebuie să stea în șezut; se introduce vârful seringii în cavitatea bucală a pacientului, orientat spre obraz.
5. Se apasă încet pistonul seringii, pentru a elibera lent medicamentul și pentru a evita înecarea. A NU se apăsa rapid pistonul.
6. După administrarea dozei, se pune la loc capacul flaconului, fără a scoate gulerul din plastic. Seringă se dezassemblează și se spală bine cu apă potabilă curată. Se lasă pistonul și corpul seringii să se usuce la aer.

Suspensia reconstituită nu trebuie amestecată cu lichide fierbinți.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5184/2012/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire – Noiembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023