

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefuroximă Atb 750 mg pulbere pentru suspensie (i.m.)/soluție injectabilă (i.m., i.v.)

Cefuroximă Atb 1,5 g pulbere pentru suspensie (i.m.)/soluție injectabilă (i.m., i.v.)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cefuroximă Atb 750 mg

Fiecare flacon cu pulbere pentru suspensie (i.m.)/soluție injectabilă (i.m., i.v.) conține cefuroximă 750 mg (sub formă de cefuroximă sodică) și 1,8 mmol (42 mg) sodiu.

Cefuroximă Atb 1,5 g

Fiecare flacon cu pulbere pentru suspensie (i.m.)/soluție injectabilă (i.m., i.v.) conține cefuroximă 1,5 g (sub formă de cefuroximă sodică) și 3,6 mmol (84 mg) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie (i.m.)/ soluție injectabilă (i.m., i.v.).

Pulbere de culoare albă sau aproape albă, higroscopică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefuroximă Atb este indicată la adulți și copii, inclusiv nou-născuți (de la naștere) pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos (vezi punctele 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 punctul 4.4)

-Profilaxia infecțiilor în chirurgia gastro-intestinală (inclusiv esofagiană), ortopedică, cardiovasculară, ginecologică (inclusiv operația cezariană)

În tratamentul și prevenirea infecțiilor în care sunt probabil 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 complicate ale tractului urinar, 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, respectiv, 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 fracționat în 3 sau 4 prize; 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 fracționat în 2 sau 3 prize (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, pentru a compensa excreția mai lentă.

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

Clearance-ul creatininei	T1/2 (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 sedințe 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 Atb trebuie administrat prin injecție intravenoasă cu durata de 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 pct. 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 uneori 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 beta-lactamic. 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 punctul 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 punctul 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, non-fermentative. (vezi punctul 5.1).

Interferență cu investigațiile diagnostice

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

Informații importante despre excipienți

Acest medicament conține sodiu [1,8 mmol sodiu (42 mg)/ flaconul de 750 mg și 3,6 mmol sodiu (84 mg)/ flaconul de 1,5 g]. Se va ține cont de acest lucru în cazul administrării unor pacienți care urmează un regim hiposodat strict.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cefuroxima poate avea efecte asupra microflorei intestinale, determinând o reabsorbție scăzută a estrogenului și reducerea eficacității contraceptivelor orale combinate.

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 punctul 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 punctul 5.3). Cefuroxima trebuie prescrisă 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 cefuroximei 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).

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

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 limfatic</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 ale enzimelor hepatice **	creștere tranzitorie a bilirubinemiei **	
<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>			creștere a creatininemiei, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale azotului ureic și reducere a 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>Descriere a reacțiilor adverse selectate:</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 <http://www.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 punctele 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 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 inhibitorie) 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 spp</i>	Referința ³	Referința ³
<i>Streptococcus A,B,C și G</i>	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.

⁵ Valorile 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</i> (metilino-sensibil) ^S <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 spp.</i> (altele decât <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>

<u>Microorganismele anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microorganismele cu rezistență inerentă
<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>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Microorganismele anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Clostridium difficile</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 la cefuroximă.

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

5.2 Proprietăți farmacinetice

Absorbție

După injectarea intramusculară (IM) a cefuroximei la voluntari sănătoși, valoarea medie a concentrațiilor plasmatice 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 plasmatice 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 o dată 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.

Distribuție

S-a constatat că legarea de proteinele plasmatice 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 copiii și adolescenții, 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 (ClCr < 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/farmacodinamică

Pentru cefalosporine, s-a demonstrat că cel mai important parametru de farmacocinetică-farmacodinamic 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 se va administra împreună cu o soluție de bicarbonat de sodiu.
Cefuroxima nu se va amesteca în aceeași seringă cu antibiotice aminoglicozide.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cefuroximă Atb 750 mg

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 15 ml, închis cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 15 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 15 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 10 ml, închis cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 10 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 10 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, închis cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cefuroximă 1,5 g

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 15 ml, închis cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 15 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 15 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 20 ml, închis cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 20 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 20 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 30 ml, închis cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 30 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 30 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, închis cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, închise cu dop din cauciuc, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru suspensie injectabilă/soluție injectabilă

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni de reconstituire:

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 pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă			
750 mg	intramuscular	3 ml	216
	intravenos în bolus	până la minimum 6 ml	116
	perfuzie intravenoasă	până la minimum 6 ml	116
1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă			
1,5 g	intramuscular	6 ml	216
	intravenos în bolus	până la minimum 15 ml	94
	perfuzie intravenoasă	15 ml*	94

* Soluția reconstituită care se va 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.

Soluțiile reconstituite de Cefuroximă Atb sunt transparente și sunt incolore sau prezintă o colorație slab gălbuie de diferite intensități în funcție de concentrație și de lichidul de diluție folosit. Variații ale intensității culorii soluțiilor nu indică modificări ale eficacității sau siguranței produsului. Soluții reconstituite trebuie inspectate vizual. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule vizibile.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere / reconstituire / diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Pentru injecție intramusculară:

Cefuroxima Atb 750 mg se dizolvă în 3 ml apă pentru preparate injectabile, iar Cefuroximă Atb 1,5 g se dizolvă în 6 ml apă pentru preparate injectabile.

Pentru injecție intravenoasă:

Cefuroxima Atb 750 mg se dizolvă în minimum 6 ml apă pentru preparate injectabile, iar Cefuroximă Atb 1,5 g se dizolvă în minimum 15 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția reconstituită trebuie administrată prin injecție intravenoasă lentă (timp de 3-5 minute).

Pentru perfuzie intravenoasă:

Cefuroxima Atb 750 mg se dizolvă în minimum 6 ml apă pentru preparate injectabile, iar Cefuroximă Atb 1,5 g se dizolvă în minimum 15 ml apă pentru preparate injectabile; soluție reconstituită se va adăuga la 50 sau 100 ml de soluție compatibilă pentru perfuzie (vezi informațiile referitoare la compatibilitate, mai jos). Soluția reconstituită trebuie perfuzată în 30-60 de minute.

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

Glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile
Clorură de sodiu 0,18% m/v plus glucoză 4% soluție pentru preparate injectabile
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
Soluție injectabilă Ringer lactat
Soluție injectabilă de lactat de sodiu M/6
Soluție injectabilă de lactat de sodiu compus (soluție Hartmann).

Stabilitatea cefuroximei sodice în soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 0,9% 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%.

Fără cerințe speciale la eliminarea reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410
Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7294/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09

7295/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August, 2018

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