

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zinacef 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține cefuroximă 750 mg (sub formă de cefuroximă sodică 789 mg).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a câte 750 mg conține 42 mg sodiu.

Pentru lista completă a excipienților, vezi capitolul 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la crem.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

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

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

În tratamentul și prevenirea infecțiilor în care este foarte probabil fie implicate microorganisme anaerobe, cefuroxima trebuie administrată în asociere cu substanțe antibacteriene adecvate.

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

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

##### Doze

*Tabelul 1. Adulți, adolescenți și copii cu greutatea  $\geq 40$  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 intraabdominale	
Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite	1,5 g la interval de 8 ore (intravenos sau intramuscular)
Infecții severe	750 mg la interval de 6 ore (intravenos) 1,5 g la interval de 8 ore (intravenos)
Profilaxia infecțiilor în chirurgia gastrointestinală, ginecologică (inclusiv operații cezariene) și ortopedică.	1,5 g la inducerea anesteziei. Această doză se poate suplimenta cu două doze a către 750 mg (intramuscular) după 8 ore și ulterior după 16 ore.
Profilaxia infecțiilor în chirurgia cardiovasculară și esofagiană	1,5 g la inducerea anesteziei, urmată de 750 mg (intramuscular) la interval de 8 ore, în decursul următoarelor 24 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 vîrstă de 3 săptămâni)
Pneumonie comunitară dobândită	30 mg până la 100 mg/kg și zi (intravenos), administrate în 3 sau 4 prize fracționate; o doză de 60 mg/kg și zi este adecvată pentru tratamentul majorității infecțiilor	30 mg până la 100 mg/kg și zi (intravenos), administrate în 2 sau 3 prize fracționate (vezi pct. 5.2)
Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite		
Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate.		
Infecții intraabdominale		

#### 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 Zinacef, pentru a compensa excreția mai lentă.

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

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

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

### Insuficiență hepatică

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

### Mod de administrare

Zinacef trebuie administrat prin injecție intravenoasă cu durata a 3-5 minute direct în venă, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 30-60 de minute sau prin injecție intramusculară profundă. Injecția intramusculară va fi administrată profund în mușchi, și cantitatea injectată la nivelul unui loc de administrare nu trebuie să depășească 750 mg. Dozele mai mari de 1,5 g se vor administra intraveneos.

Pentru instrucțiuni referitoare la prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la cefuroximă sau la oricare dintre excipienții listăți la punctul 6.1. Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la alte antibiotice din clasa cefalosporinelor.

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

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

#### Reacții de hipersensibilitate

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

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

#### Administrarea concomitentă cu diuretice potente sau cu aminoglicoizide

La pacienții tratați concomitent cu diuretice potente, cum este furosemidul sau cu aminoglicoizide, 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 preexistentă diagnosticată (vezi pct. 4.2).

#### Dezvoltarea microorganismelor non-susceptibile la tratament

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

Cazuri de colită pseudomembranoasă asociată antibioterapiei au fost raportate în cazul tratamentului

cu cefuroximă și aceasta poate avea grade diferite de severitate, de la ușoară până la forme care pot pune viața în pericol. Acest diagnostic trebuie avut în vedere la pacienții cu diaree apărută în timpul sau după administrarea de cefuroximă (vezi 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.

#### Utilizarea intracamerală și afectările oculare

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

#### Infecții intraabdominale

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

#### Interferență cu investigațiile diagnostice

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

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

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

#### Informații importante despre excipienți

Acest medicament conține 42 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 2,1 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

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

Cefuroxima 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 plasmatic ale acestuia.

#### **Medicamente cu potențial nefrotoxic 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 anticoagulanțele orale poate determina creșterea valorilor INR.

## **4.6 Sarcina și alăptarea**

### Sarcina

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

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

### Alăptarea

Cefuroxima se excretă în cantități mici în laptele uman. Nu se anticipatează 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 capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele cefuroximei asupra capacitatei de a conduce vehicule sau 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 hepatici 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 prezентate în continuare reprezintă estimări, deoarece pentru majoritatea reacțiilor nu sunt disponibile date adecvate pentru calcularea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse asociate cefuroximei sodice poate varia în funcție de indicația clinică.

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

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvențe	Mai puțin frecvențe	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>			dezvoltare excesivă a microorganismelor de tip <i>Candida</i> , dezvoltare excesivă a <i>Clostridium difficile</i>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	neutropenie, eozinofilie, reducere a valorii hemoglobinei	leucopenie, pozitivare a testului Coombs	trombocitopenie, anemie hemolitică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			febră indusă de administrarea medicamentului, nefrită interstițială, anafilaxie, vasculită cutanată
<i>Tulburări gastrointestinale</i>		tulburări gastrointestinale	colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatic	creștere tranzitorie a bilirubinemiei	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		erupție cutanată tranzitorie, urticarie și prurit	eritem polimorf, necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson, angioedem
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			creștere a creatininemiei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale azotului ureic și reducere a clearance-ului creatininei (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	reacții la locul administrării injecției, care pot include durere și tromboflebită		
<i>Descriere a reacțiilor adverse selectate</i>			
Cefalosporinele sunt o clasă de medicamente care prezintă tendință 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 hepatic sau ale bilirubinemiei, de regulă reversibile.			
Durerea la locul injectării intramuscular 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.			

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. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md).

### 4.9 Supradozaj

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

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice pentru administrare sistemică, cefalosporine de generația a II; codul ATC: J01D C02.

#### Mecanism de acțiune

Cefuroxima inhibă sinteza peretelui bacterian, după legarea de proteinele de legare a penicilinelui (PLP). Astfel se întârzie 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 inclusiv (dar nu limitându-se la) beta-lactamazele cu spectru extins (BLSE) și enzimele Amp-C, a căror expresie ar putea fi induată sau inhibată stabil la anumite specii bacteriene aerobe Gram-negativ;
- afinitatea redusă a proteinelor de legare a penicilinelui pentru cefuroximă;
- lipsa de permeabilitate a membranei externe, care restricționează accesul cefuroximei la nivelul proteinelor de legare a penicilinelui 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 sodică

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

Microorganism	Valori critice (g/l)	
	Sensibil	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8

<i>Staphylococcus spp.</i>	Referință <sup>3</sup>	Referință <sup>3</sup>
<i>Streptococcus A,B,C și G</i>	Referință <sup>4</sup>	Referință <sup>4</sup>
<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 <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <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 intermedie 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.

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

<sup>3</sup> Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității la meticilină, cu excepția ceftazidimei, a cefiximei și cefibutenu lui, 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> Valorile critice se aplică dozei administrate zilnic intravenos de 750 mg × 3 precum și unei doze mari de minimum 1,5 g × 3.

### 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**

##### Microorganisme aerobe Gram-poitive:

*Staphylococcus aureus* (meticilino-sensibil)<sup>\$</sup>

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus agalactiae*

##### Microorganisme aerobe Gram-negative:

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

#### **Microorganisme în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă**

##### Microorganisme aerobe Gram-poitive:

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus mitis* (*grupul viridans*)

Microorganisme aerobe Gram-negative:

*Citrobacter spp.* altele decât *C. freundii*  
*Enterobacter spp.* altele decât *E. cloacae* și *E. aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus spp.* (altele decât *P. penneri* și *P. vulgaris*)  
*Providencia spp.*  
*Salmonella spp.*

Microorganisme anaerobe Gram-pozitive:

*Peptostreptococcus spp.*  
*Propionibacterium spp.*

Microorganisme anaerobe Gram-negative:

*Fusobacterium spp.*  
*Bacteroides spp.*

**Microorganisme cu rezistență inherentă**

Microorganisme aerobe Gram-pozitive:

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*

Microorganisme aerobe Gram-negative:

*Acinetobacter spp*  
*Burkholderia cepacia*  
*Campylobacter spp.*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus penneri*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Microorganisme anaerobe Gram-pozitive:

*Clostridioides difficile*

Microorganisme anaerobe Gram-negative:

*Bacteroides fragilis*

Altele:

*Chlamydia spp*  
*Mycoplasma spp*  
*Legionella spp*

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După injectarea intramusculară (IM) a cefuroximei la voluntari sănătoși, valoarea medie a

concentrațiilor plasmaticce 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 plasmaticce 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 plasmaticce 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 m<sup>2</sup> după administrarea i.m.sau i.v., în intervalul de doze terapeutice cuprinse între 250 și 1000 mg. Concentrațiile 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 intersticial, bilă, spută și umoarea apoasă. Cefuroxima traversează bariera hematoencefalică în cazul inflamației meningeului.

### 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 m<sup>2</sup> 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 pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

S-a demonstrat că timpul de înjumătățire plasmatică a cefuroximei este semnificativ prelungit la nou-născuți, în funcție de vîrstă gestațională. Cu toate acestea, la sugarii mai mari (cu vîrstă >3 săptămâni), la copii și adolescenți, timpul de înjumătățire plasmatică cuprins între 60 și 90 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 ( $C_{1\text{cr}} < 20 \text{ ml/minut}$ ) se recomandă reducerea dozei de cefuroximă, pentru a compensa excreția mai lentă a acesteia (vezi punctul 4.2). Cefuroxima este eliminată eficient prin hemodializă și dializă peritoneală.

#### Insuficiență hepatică

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

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie

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

#### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetitive, 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.

#### **6.2 Incompatibilități**

Zinacef nu se va amesteca cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

#### **6.3 Perioada de valabilitate**

24 luni.

După reconstituire soluția este stabilă timp de 5 ore la temperatură camerei (25 °C) sau timp de 48 ore la frigider (4 °C).

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

A se păstra la loc ferit de lumină, la temperaturi sub 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

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

Cutie cu 10 flacoane de sticlă incoloră de tip I sau de tip III cu capacitatea de 17 ml, închise cu un dop brombutilic sau din cauciuc butilic, laminat cu film din fluoro-rășină și un sigiliu din aluminiu de tip flip-off.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

##### Instrucțiuni de reconstituire

Tabelul 4. Volumul care trebuie adăugat și concentrațiile soluției obținute, de utilizat în cazul în

care este necesară administrarea de doze fracționate.

<b>Volumul care trebuie adăugat și concentrațiile soluției obținute, de utilizat în cazul în care este necesară administrarea de doze fracționate</b>				
Volumul flaconului	Calea de administrare	Starea fizică	Cantitatea de apă care trebuie adăugată (ml)	Concentrația aproximativă a cefuroximei (mg/ml)**
750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă				
750 mg	intramuscular intravenos în bolus perfuzie intravenoasă	suspensie soluție soluție	3 ml cel puțin 6 ml cel puțin 6 ml*	216 116 116

\* 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.

### Compatibilitate

Cefuroxima sodică (5 mg/ml) poate fi utilizată cu soluție injectabilă de xilitol 50 mg/ml sau 100 mg/ml.

Cefuroxima sodică este compatibilă cu soluția care conține clorhidrat de lidocaină până la 10 mg/ml. Cefuroxima sodică este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile:

- clorură de sodiu 9 mg/ml
- glucoză 50 mg/ml
- clorură de sodiu 1,8 mg/ml și glucoză 40 mg/ml glucoză 50 mg/ml și clorură de sodiu 9 mg/ml
- gGlucoză 50 mg/ml și clorură de sodiu 4,5 mg/ml glucoză 50 mg/ml și clorură de sodiu 2,25 mg/ml
- glucoză 100 mg/ml
- soluție Ringer lactat.
- soluție de lactat de sodiu M/6.
- soluție Hartmann.

Stabilitatea cefuroximei sodice în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml și glucoză 50 mg/ml nu este influențată de prezența fosfatului sodic de hidrocortizon.

De asemenea, s-a constatat că cefuroxima sodică este compatibilă atunci când este amestecată în perfuzie intravenoasă cu:

- heparină (10 și 50 unități/ml) în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml;
- clorură de potasiu (10 și 40 mEqL) în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml.

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

## **7. DETINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

Glaxo Operations UK Limited

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS

Marea Britanie

**8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

27537

**9. DATA AUTORIZĂRII**

28.02.2022

**10. DATA REVIZUIIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>

Suplimentar, despre apariția reacțiilor adverse după administrarea medicamentului, Vă rugăm să raportați la adresa de email: oax70065@gsk.com.

Reclamațiile cu privire la calitatea medicamentelor se primesc la adresa de e-mail: [reclamatie@tetis.md](mailto:reclamatie@tetis.md) sau la numărul de telefon +373 22 40 64 08.