

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinnat 250 mg, comprimate filmate

Zinnat 500 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zinnat 250 mg

Fiecare comprimat filmat conține cefuroximă 250 mg sub formă de cefuroximă axetil 300,72 mg.

Excipienți: p-hidroxibenzoat de metil (E 218) 0,07 mg, p-hidroxibenzoat de propil (E 216) 0,06 mg.

Zinnat 500 mg

Fiecare comprimat filmat conține cefuroximă 500 mg sub formă de cefuroximă axetil 601,44 mg.

Excipienți: p-hidroxibenzoat de metil (E 218) 0,18 mg, p-hidroxibenzoat de propil (E 216) 0,15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Zinnat 250 mg

Comprimate filmate ovale, biconvexe de culoare albă sau aproape albă, marcate cu logo "GXES7" pe cealaltă față.

Zinnat 500 mg

Comprimate filmate ovale, biconvexe de culoare albă sau aproape albă, marcate cu logo "GXEG2" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

Indicația clinică	Doze
Amigdalite și faringe acute, sinuzită bacteriană acută	250 mg de 2 ori pe zi
Otită medie acută	500 mg de 2 ori pe zi
Exacerbări acute ale bronșitei cronice	500 mg de 2 ori pe zi
Cistită	250 mg de 2 ori pe zi
Pielonefrită	250 mg de 2 ori pe zi
Infecții necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi	250 mg de 2 ori pe zi
Boala Lyme	500 mg de 2 ori pe zi, timp de 14 zile

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

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

Nu există experiență privind utilizarea la copiii cu vîrstă sub 3 luni.

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

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 5. Doze de Zinat recomandate la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	T_{1/2} (ore)	Doza recomandată
$\geq 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$	1,4–2,4	nu este necesară ajustarea dozei (doza standard de 125 mg - 500 mg administrată de două ori pe zi)
$10\text{--}29 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$	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
Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă	2 – 4	trebuie administrată o doză individuală standard suplimentară, la finalul fiecărei ședințe de dializă

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Administrare orală

Comprimatele de Zinnat trebuie administrate imediat după masă, pentru a asigura absorbția optimă.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefuroximă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 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 precauții speciale la pacienții care au prezentat reacții alergice la peniciline sau la alte antibiotice beta-lactamice, deoarece există risc de sensibilitate încruziată. Similar celorlalte antibiotice beta-lactamice, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate severe, ocazional letale. În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate severe, tratamentul cu cefuroximă trebuie întrerupt imediat și trebuie aplicate măsurile de urgență adecvate.

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

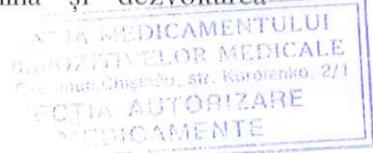
Reacție Jarisch-Herxheimer

Reacția Jarisch-Herxheimer a fost observată după tratamentul cu cefuroximă axetil a Bolii Lyme. Este rezultatul activității bactericide a cefuroximei axetil asupra microorganismului care determină boala Lyme, spirocheta *Borrelia burgdorferi*.

Pacienții trebuie asigurați că această reacție este o consecință frecventă și, în general, autolimitată a tratamentului antibiotic al bolii Lyme (vezi pct 4.8).

Dezvoltarea microorganismelor non-susceptibile la tratament

Similar altor antibiotice, utilizarea cefuroximei axetil poate determina dezvoltarea excesivă a microorganismelor de tip *Candida*. Utilizarea prelungită poate determina și dezvoltarea



excesivă a altor microorganisme non-susceptibile la tratament (de exemplu, enterococi și *Clostridium difficile*), fapt care poate impune întreruperea tratamentului (vezi punctul 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 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 (vezi punctul 4.8).

Interferența cu investigațiile diagnostice

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

Zinnat comprimate filmate conține p-hidroxibenzoat de metil (E 218) și p- hidroxibenzoat de propil (E 216), care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Similar tratamentului cu alte antibiotice, cefuroxima axetil poate afecta flora intestinală, ducând la o reabsorbție scăzută a estrogenului și eficacitate redusă a contraceptivelor orale.

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

Utilizarea concomitantă 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 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 evaluatează 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 capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii referitoare la efectele asupra capacitatei 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 hepatici.

Categoriile de frecvență alocate reacțiilor adverse prezентate 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 prezентate în ordinea descrescătoare a gravității.

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	dezvoltare excesivă a microorganismelor de tip <i>Candida</i>		dezvoltare excesivă a <i>Clostridium difficile</i>
Tulburări hematologice și limfatiche	eozinofilie	Pozitivare a testului Coombs, trombocitopenie, leucopenie (uneori severă)	anemie hemolitică ¹

Tulburări ale sistemului imunitar			febră indușă de administrarea medicamentului, boala serului, anafilaxie, reacție Jarisch- Herxheimer
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli		
Tulburări gastro-intestinale	diaree, greață, durere abdominală	vărsături	colită pseudomembranoasă
Tulburări hepatobiliare	creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepaticе		icter (predominant colestatisch), hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie	urticarie, prurit, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (necroliză exantematică) (vezi <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>), angioedem

Descriere a reacțiilor adverse selectate

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 teste de compatibilitate sanguină) și, în cazuri foarte rare, anemie hemolitică.

Au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale enzimelor hepaticе, 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. 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 sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate induce sechele neurologice, inclusiv encefalopatie, convulsii și comă. Simptomele supradozajului pot apărea în cazul în care nu se reduce adecvat doza la pacienții cu insuficiență renală (vezi punctele 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: antibiotic de uz sistemic, alte antibacteriene betalactamice, cefalosporine de generația a II-a; 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 penicilinelui (PLP). Astfel se întrerupe biosinteza peretelui celular (de peptidoglican), fapt care determină liza și apoptoza celulelor bacteriene.

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.

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;
- afinitate 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- negativ;
- pompele bacteriene de eflux.

Valori critice pentru cefuroximă axetil

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

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

Distribuție: s-a constatat că legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 33 până la 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 intersticial, bilă, spută și în umoarea apoasă. Cefuroxima traversează bariera hematoencefalică în cazul inflamației meningeului.

Metabolizare: cefuroxima nu este metabolizată.

Eliminare: timpul de înjumătățire plasmatică este cuprins între 1- 1,5 ore. Cefuroxima este excretată prin filtrare glomerulară și excreție tubulară.²

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 ușuală de 1 g pe zi. Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de reducere a funcției renale; de aceea, doza trebuie ajustată în conformitate cu funcția renală la pacienții vârstnici (vezi punctul 4.2).

Copii și adolescenți

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

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

Insuficiență renală

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea cefuroximei axetil la pacienți cu insuficiență renală. Cefuroxima se excretă în principal pe cale renală. De aceea, ca în cazul celorlalte antibiotice similare, la pacienții cu insuficiență renală semnificativă (de exemplu, Clcr <30 ml/minut) se recomandă reducerea dozei de cefuroximă, pentru a compensa excreția mai lentă a acesteia (vezi punctul 4.2). Cefuroxima este eliminată eficient prin dializă.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece cefuroxima este eliminată în principal pe cale renală, nu se așteaptă ca disfuncția hepatică să influențeze farmacocinetica cefuroximei.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale 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

Nucleu

Celuloză microcristalină Croscarmeloză

sodică (tip A) Laurilsulfat de sodiu

Ulei vegetal hidrogenat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film Hipromeloză Propilenglicol

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218) p-Hidroxibenzoat de propil (E 216) Dioxid de titan (E

171) Benzoat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din OPA-Al-PVC/Al cu 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DETINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Glaxo Wellcome UK Limited,

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS,

Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26347

26346

9. DATA AUTORIZĂRII

22.07.20



10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020

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

Despre apariția reacțiilor adverse după administrarea medicamentului, Vă rugăm să raportați la adresa de email: oax70065@gsk.com sau la numărul de telefon +380 445 85 51 85.

Comunicările despre plangerile cu privire la calitatea medicamentelor se primesc la adresa de email Quality.Complaints@gsk.com sau la numărul de telefon +375 29 700 73 03.