

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Nota: il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rispecchiano la versione valida al momento della decisione della Commissione.

In seguito alla decisione della Commissione, le autorità competenti dello Stato membro, insieme allo Stato membro di riferimento, aggiorneranno le informazioni sul prodotto secondo quanto necessario. Pertanto il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo potrebbero non rispecchiare il testo attuale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

<u>Zinacef dosaggio</u>	<u>Quantità di sodio per flaconcino</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

250 mg, 750 mg, 1,5 g polvere per soluzione iniettabile
Polvere per soluzione iniettabile
[Completare con i dati nazionali]

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g, polvere e solvente per soluzione iniettabile
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
[Completare con i dati nazionali]

250 mg, 750 mg, 1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Polvere per soluzione iniettabile o per infusione
[Completare con i dati nazionali]

750 mg, 1,5 g, 2 g polvere per soluzione per infusione
Polvere per soluzione per infusione
[Completare con i dati nazionali]

750 mg, 1,5 g, polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
Polvere per soluzione per infusione
[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zinacef è indicato per il trattamento delle infezioni di seguito riportate negli adulti e nei bambini compresi i neonati (dalla nascita) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Polmonite acquisita in comunità.
- Riacutizzazioni acute di bronchite cronica.
- Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite.
- Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite.
- Infezioni intra-addominali (vedere paragrafo 4.4).
- Profilassi contro le infezioni nella chirurgia gastrointestinale (inclusa quella esofagea), ortopedica, cardiovascolare e ginecologica (incluso il taglio cesareo).

Nel trattamento e nella prevenzione di infezioni nelle quali è molto probabile che siano riscontrati microrganismi anaerobici, la cefuroxima deve essere somministrata con ulteriori agenti antibatterici appropriati.

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 1. *Adulti e bambini ≥ 40 kg*

Indicazione	Dosaggio
Polmonite acquisita in comunità e riacutizzazioni acute di bronchite cronica	750 mg ogni 8 ore (per via endovenosa o intramuscolare)
Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite	
Infezioni intra-addominali	
Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite	1,5 g ogni 8 ore (per via endovenosa o intramuscolare)
Infezioni gravi	750 mg ogni 6 ore (per via endovenosa) 1,5 g ogni 8 ore (per via endovenosa)
Profilassi chirurgica per la chirurgia gastrointestinale, ginecologica (incluso il taglio cesareo) e le operazioni ortopediche	1,5 g con l'induzione dell'anestesia. A questa si possono aggiungere due dosi da 750 mg (per via intramuscolare) dopo 8 ore e 16 ore.
Profilassi chirurgica per le operazioni cardiovascolari ed esofagee	1,5 g all'induzione dell'anestesia seguiti da 750 mg (per via intramuscolare) ogni 8 ore per ulteriori 24 ore.

Tabella 2. *Bambini < 40 kg*

	Neonati e bambini piccoli > di 3 settimane e bambini < di 40 kg	Neonati (dalla nascita a 3 settimane)
Polmonite acquisita in comunità	da 30 a 100 mg/kg/die (per via endovenosa) somministrati in 3 o 4 dosi divise; una dose da 60 mg/kg/die è appropriata per la maggior parte delle infezioni.	da 30 a 100 mg/kg/die (per via endovenosa) somministrati in 2 o 3 dosi divise (vedere paragrafo 5.2)
Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite		
Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite		
Infezioni intra-addominali		

Insufficienza renale

La cefuroxima viene escreta principalmente dai reni. Pertanto, come con tutti questi antibiotici, nei pazienti con funzione renale marcatamente compromessa si raccomanda che la dose di Zinacef venga ridotta per compensare la sua escrezione più lenta.

Tabella 3. Dosi raccomandate di Zinacef nell'insufficienza renale

Clearance della creatinina	T _{1/2} (ore)	Dose mg
>20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	Non è necessario ridurre la dose standard (da 750 mg a 1,5 g tre volte al giorno)
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg due volte al giorno
<10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg una volta al giorno
Pazienti in emodialisi	3,75	Un'ulteriore dose di 750 mg deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare alla fine di ogni dialisi. In aggiunta all'uso parenterale, la cefuroxima sodica può essere incorporata all'interno del fluido per dialisi peritoneale (generalmente 250 mg ogni 2 litri di fluido per dialisi)
Pazienti con insufficienza renale in emodialisi arterovenosa continua (<i>continuous arteriovenous haemodialysis</i> - CAVH) o emofiltrazione ad alto flusso (<i>high-flux</i> - HF) in unità di terapia intensiva	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg due volte al giorno. Per l'emofiltrazione a basso flusso seguire la dose raccomandata in base alla funzione renale compromessa.

Insufficienza epatica

La cefuroxima è eliminata principalmente per via renale. Nei pazienti con disfunzione epatica, non si prevedono effetti sulla farmacocinetica della cefuroxima.

Modo di somministrazione

Zinacef deve essere somministrato per iniezione endovenosa per un periodo da 3 a 5 minuti direttamente in vena o attraverso un tubo per gocciolamento o per infusione per un periodo da 30 a 60 minuti o per iniezione intramuscolare profonda. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

750 mg, 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla cefuroxima o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Pazienti con nota ipersensibilità agli antibiotici della classe cefalosporine.

Anamnesi di ipersensibilità grave (ad esempio reazione anafilattica) a qualsiasi altro tipo di antibiotico beta-lattamico (penicillina, monobattami e carbapenemi).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Come con tutti gli antibiotici beta-lattamici sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali. In caso di gravi reazioni di ipersensibilità il trattamento con cefuroxima deve essere sospeso immediatamente e devono essere intraprese misure d'emergenza adeguate.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere accertato se il paziente abbia un'anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità alla cefuroxima, ad altre cefalosporine o a qualsiasi altro tipo di antibiotico beta-lattamico. Si deve porre particolare cautela se la cefuroxima viene somministrata a pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità non grave ad altri antibiotici beta-lattamici.

Trattamento concomitante con diuretici potenti o aminoglicosidi

Gli antibiotici della classe delle cefalosporine ad alte dosi, devono essere somministrati con cautela ai pazienti in trattamento concomitante con diuretici potenti come la furosemide o con gli aminoglicosidi. E' stata riportata insufficienza renale durante l'uso di tali combinazioni. La funzione renale deve essere monitorata negli anziani e in quelli con nota insufficienza renale pre-esistente (vedere paragrafo 4.2).

Sovra crescita di microrganismi non sensibili

L'impiego della cefuroxima può provocare la sovra crescita della *Candida*. L'uso prolungato può comportare la sovra crescita di altri microrganismi non sensibili (ad esempio, enterococchi e *Clostridium difficile*), che può richiedere l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Colite pseudomembranosa associata agli antibiotici è stata riportata con l'uso della cefuroxima e la gravità può variare da lieve a pericolosa per la vita. Tale diagnosi deve essere considerata in pazienti con diarrea durante o successivamente la somministrazione di cefuroxima (vedere paragrafo 4.8). La sospensione della terapia con cefuroxima e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile* devono essere presi in considerazione. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Infezioni intra-addominali

A causa del suo spettro di attività, la cefuroxima non è idonea per il trattamento di infezioni causate da batteri Gram negativi non fermentanti (vedere paragrafo 5.1).

Interferenza con i test diagnostici

Lo sviluppo di positività al test di Coombs associata con l'uso di cefuroxima può interferire con i test di compatibilità del sangue (vedere paragrafo 4.8).

Si può osservare una leggera interferenza con i metodi basati sulla riduzione del rame (Benedict, Fehling, Clinitest). Tuttavia ciò non deve portare a risultati falsi positivi come si potrebbe osservare con alcune delle altre cefalosporine.

Poiché si può verificare un risultato falso negativo nel test ferricianuro, si raccomanda di usare sia il metodo della glucosio ossidasi sia quello della esochinasi, per determinare i livelli di glucosio nel sangue/plasma nei pazienti trattati con cefuroxima sodica.

Informazioni importanti sugli eccipienti:

Zinacef polvere per soluzione iniettabile e per infusione contiene sodio. Questo deve essere considerato nei pazienti che seguono una dieta per il controllo del sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La cefuroxima può influire sulla flora intestinale, con conseguente calo del riassorbimento degli estrogeni e ridotta efficacia dei contraccettivi orali combinati.

La cefuroxima è escreta mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. L'impiego concomitante di probenecid non è raccomandato. La somministrazione concomitante di probenecid prolunga l'escrezione dell'antibiotico e produce un livello del picco sierico più elevato.

Farmaci potenzialmente nefrotossici e diuretici dell'ansa

Trattamenti con cefalosporine ad alte dosi devono essere considerati con cautela nei pazienti che stanno assumendo diuretici ad alta intensità d'azione (come la furosemide) o preparazioni potenzialmente nefrotossiche (come gli antibiotici aminoglicosidici) poiché non si può escludere compromissione della funzione renale con tali combinazioni.

Altre interazioni

Determinazione dei livelli di glucosio sangue/plasma: fare riferimento al paragrafo 4.4.

L'uso concomitante con anticoagulanti orali può dar luogo all'aumento dell'International Normalized Ratio (INR).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono quantità limitate di dati sull'uso della cefuroxima nelle donne in gravidanza. Studi negli animali non hanno evidenziato alcuna tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Zinacef deve essere prescritto a donne in gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

La cefuroxima ha dimostrato di attraversare la placenta e raggiungere livelli terapeutici nel liquido amniotico e nel sangue del cordone ombelicale dopo somministrazione della dose intramuscolare o endovenosa alla madre.

Allattamento

La cefuroxima è escreta nel latte materno in piccole quantità. Non ci si attendono reazioni avverse alle dosi terapeutiche anche se un rischio di diarrea e di infezioni fungine delle mucose non può essere escluso. Una decisione deve essere presa se sospendere l'allattamento al seno o cessare/astenersi dalla terapia con cefuroxima tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti della cefuroxima sodica sulla fertilità nell'uomo. Studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della cefuroxima sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, sulla base delle reazioni avverse note, è improbabile che la cefuroxima abbia un effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni sono neutropenia, eosinofilia, innalzamento transitorio degli enzimi epatici o della bilirubina in particolare nei pazienti con malattia epatica pre-esistente, ma non vi è alcuna evidenza di danno al fegato e di reazioni nel sito di iniezione.

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse di seguito sono delle stime, dal momento che per la maggior parte delle reazioni i dati idonei per calcolare l'incidenza non sono disponibili. Inoltre l'incidenza delle reazioni avverse associate alla cefuroxima sodica può variare a seconda dell'indicazione.

Dati provenienti dagli studi clinici sono stati utilizzati per determinare la frequenza delle reazioni avverse da molto comune a rara. Le frequenze assegnate a tutte le altre reazioni avverse (ad esempio quelle che si verificano a $< 1/10.000$) sono state determinate soprattutto utilizzando i dati post-marketing e si riferiscono alla frequenza di segnalazione piuttosto che alla frequenza reale.

Le reazioni avverse correlate al trattamento, di tutti i gradi, sono elencate di seguito secondo la classificazione MedRA per sistemi e organi, per frequenza e livello di gravità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; molto raro $< 1/10.000$ e non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
<u>Infezioni ed infestazioni</u>			sovracrescita di <i>Candida</i> , sovracrescita di <i>Clostridium difficile</i>
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	neutropenia, eosinofilia, diminuzione della concentrazione di emoglobina	leucopenia, positività al test di Coombs	trombocitopenia, anemia emolitica
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			febbre da farmaco, nefrite interstiziale, anafilassi, vasculite cutanea
<u>Patologie gastrointestinali</u>		disturbi gastrointestinali	colite pseudomembranosa
<u>Patologie epatobiliari</u>	innalzamenti transitori degli enzimi epatici	innalzamenti transitori della bilirubina	
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		eruzione cutanea, orticaria e prurito	eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson, edema angioneurotico
<u>Patologie renali e urinarie</u>			incrementi della creatinina sierica, incrementi dell'azotemia e diminuzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4)
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	reazioni nel sito di iniezione che possono includere dolore e tromboflebite		
<p><i>Descrizione delle reazioni avverse selezionate</i></p> <p>Le cefalosporine come classe tendono ad essere assorbite sulla superficie delle membrane degli eritrociti e reagiscono contro gli anticorpi diretti contro il farmaco tanto da produrre positività al test di Coombs (che può interferire con i test di compatibilità del sangue) e molto raramente anemia emolitica.</p> <p>Sono stati osservati innalzamenti transitori nel siero degli enzimi epatici o della bilirubina che sono generalmente reversibili.</p> <p>Dolore al sito di iniezione intramuscolare è più probabile a dosi più elevate. Tuttavia è improbabile che sia una causa per l'interruzione del trattamento.</p>			

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza della cefuroxima sodica nei bambini è come quello negli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare a conseguenze neurologiche inclusa encefalopatia, convulsioni e coma. Sintomi di sovradosaggio possono verificarsi qualora la dose non venga ridotta in maniera appropriata nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I livelli sierici di cefuroxima possono essere ridotti dalla emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, cefalosporine di seconda generazione, codice ATC: J01DC02.

Meccanismo d'azione

La cefuroxima inibisce la sintesi della parete cellulare batterica a seguito dell'adesione alle proteine leganti la penicillina (*penicillin binding proteins* - PBP). Ciò comporta l'interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano) che porta alla lisi della cellula batterica e alla morte.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica alla cefuroxima può essere dovuta ad uno o più dei seguenti meccanismi:

- idrolisi da parte delle beta-lattamasi inclusi (ma non limitati a) le beta-lattamasi ad ampio spettro (*extended-spectrum beta-lactamases-ESBLs*) e gli enzimi Amp-C che possono essere indotti o de-repressi stabilmente in alcune specie di batteri aerobi Gram-negativi;
- ridotta affinità delle proteine leganti la penicillina per la cefuroxima;
- impermeabilità della membrana esterna che limita l'accesso della cefuroxima verso le proteine leganti la penicillina nei batteri Gram-negativi;
- pompe di efflusso batterico.

Ci si aspetta che gli organismi che hanno acquisito resistenza alle altre cefalosporine iniettabili siano resistenti alla cefuroxima. In base al meccanismo di resistenza, gli organismi con resistenza acquisita alle penicilline possono dimostrare ridotta sensibilità o resistenza alla cefuroxima.

Breakpoints della cefuroxima sodica

I breakpoint della Concentrazione Minima Inibente (MIC) stabiliti dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST*) sono i seguenti:

Microrganismo	Breakpoints (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp	Nota ³	Nota ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C e G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (altri)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Breakpoints non correlati alla specie ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ I breakpoints delle cefalosporine per le *Enterobacteriaceae* determineranno tutti i meccanismi di resistenza importanti (comprese le ESBL e gli AmpC mediati dai plasmidi). Alcuni ceppi produttori di beta-lattamasi sono sensibili o di sensibilità intermedia alle cefalosporine di 3^a o 4^a generazione con questi breakpoints e devono essere riportati come trovati, ossia la presenza o assenza di una ESBL non influenza in sé la categorizzazione di sensibilità. In molte aree, l'individuazione e la caratterizzazione delle ESBL è raccomandata o obbligatoria ai fini del controllo dell'infezione.

² Breakpoint si riferisce ad una dose di 1,5 g x 3 e solo a *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp.

³ La sensibilità degli stafilococchi alle cefalosporine si deduce dalla sensibilità alla meticillina tranne per la ceftazidima, cefixima e ceftibuten, che non hanno breakpoint e non devono essere usati per le infezioni da stafilococco.

⁴ La sensibilità ai beta-lattamici degli streptococchi beta-emolitici del gruppo A, B, C e G è dedotta dalla sensibilità alla penicillina.

⁵ Breakpoints si applicano alla dose endovenosa giornaliera di 750 mg x 3 e all'alta dose di almeno 1,5 g x 3.

S=Sensibile, R=Resistente.

Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate, ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, si dovrà consultare un esperto qualora la prevalenza locale della resistenza sia conosciuta e sia in dubbio l'utilità dell'antibiotico in almeno alcuni tipi di infezioni.

La cefuroxima è generalmente attiva contro i seguenti microrganismi *in vitro*.

Specie comunemente sensibili
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (Gruppo viridans)
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Microrganismi per i quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</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</i> spp (oltre a <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Altri:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Tutte le specie di *S. aureus* meticillino resistente sono resistenti alla cefuroxima.

In vitro l'attività di cefuroxima sodica e degli antibiotici aminoglicosidici in combinazione ha dimostrato di essere almeno additiva con qualche evidenza di sinergia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione intramuscolare (IM) di cefuroxima in volontari sani, la media delle concentrazioni sieriche al picco variava da 27 a 35 µg/ml per una dose di 750 mg e da 33 a 40 µg/ml per una dose di 1000 mg, e sono state raggiunte entro 30 a 60 minuti dopo la somministrazione. Dopo dosi di 750 e 1500 mg somministrate per via endovenosa (EV), le concentrazioni sieriche sono state di circa 50 e 100 µg/ml, rispettivamente, dopo 15 minuti.

L'AUC and la C_{max} sembrano aumentare in maniera lineare con l'aumentare della dose nell'intervallo della singola dose da 250 a 1000 mg dopo somministrazione IM ed EV. Non è stato evidenziato accumulo di cefuroxima nel siero di volontari sani dopo somministrazione ripetuta per via endovenosa di dosi di 1500 mg ogni 8 ore.

Distribuzione

Il legame alle proteine è stato riportato dal 33 al 50% e dipende dalla metodologia usata. Il volume medio di distribuzione varia da 9,3 a 15,8 l/1,73 m² dopo somministrazione IM o EV nell'intervallo di dose da 250 a 1000 mg. Concentrazioni di cefuroxima superiori ai livelli minimi di inibizione per gli agenti patogeni comuni possono essere raggiunte nelle tonsille, nei tessuti sinusali, nella mucosa bronchiale, nell'osso, nel liquido pleurico, nel liquido articolare, nel liquido sinoviale, nel liquido interstiziale, nella bile, nell'espettorato e nell'umor acqueo. La cefuroxima passa la barriera emato-encefalica, quando le meningi sono infiammate.

Biotrasformazione

La cefuroxima non viene metabolizzata.

Eliminazione

La cefuroxima è escreta mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. L'emivita sierica sia dopo iniezione intramuscolare che endovenosa è di circa 70 minuti. Si verifica un recupero quasi completo (da 85 a 90%) della cefuroxima immodificata nelle urine entro 24 ore dalla somministrazione. La maggior parte della cefuroxima viene escreta entro le prime 6 ore. La media della clearance renale varia da 114 a 170 ml/min/1,73 m² dopo somministrazione IM o IV nell'ambito di un intervallo di dose da 250 a 1000 mg.

Speciali popolazioni di pazienti

Sesso

Non è stata osservata alcuna differenza nella farmacocinetica della cefuroxima tra maschi e femmine dopo una singola iniezione in bolo endovenoso di 1000 mg di cefuroxima come sale sodico.

Anziani

A seguito di somministrazione IM o IV, l'assorbimento, la distribuzione e l'escrezione della cefuroxima nei pazienti anziani sono simili a quelle dei pazienti più giovani con funzione renale equivalente. Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzione renale ridotta, si deve prestare attenzione nella scelta della dose della cefuroxima, e può essere utile monitorare la funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

L'emivita sierica della cefuroxima ha dimostrato di essere sostanzialmente prolungata nei neonati a seconda dell'età di gestazione. Tuttavia, nei neonati più grandi (di età > 3 settimane) e nei bambini, l'emivita sierica da 60 a 90 minuti è simile a quella osservata negli adulti.

Insufficienza renale

La cefuroxima è escreta principalmente dai reni. Come per tutti gli antibiotici, nei pazienti con marcata compromissione della funzione renale (cioè $Cl_{cr} < 20$ ml/min) si raccomanda che la dose della cefuroxima venga ridotta per compensare la sua più lenta escrezione (vedere paragrafo 4.2). La cefuroxima è efficacemente rimossa con l'emodialisi e la dialisi peritoneale.

Insufficienza epatica

Dal momento che la cefuroxima è escreta principalmente dai reni, la disfunzione epatica non dovrebbe avere un effetto sulla farmacocinetica della cefuroxima.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Per le cefalosporine, l'indice più importante di farmacocinetica-farmacodinamica correlato con l'efficacia *in vivo* ha dimostrato essere la percentuale di tempo all'interno dell'intervallo di dose (%T) durante il quale la concentrazione di farmaco non legato alle proteine rimane al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) della cefuroxima per le singole specie batteriche bersaglio (cioè %T > MIC).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi, tuttavia non vi è alcuna evidenza che suggerisca un potenziale cancerogeno.

L'attività della gamma-glutamyl transpeptidasi nelle urine di ratto è inibita da varie cefalosporine, tuttavia il livello di inibizione è minore con la cefuroxima. Questo può avere un significato nell'interferenza nei test clinici di laboratorio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione

Tabella 4. Aggiunta dei volumi e concentrazioni della soluzione che possono essere utili qualora siano richieste dosi frazionali.

Aggiunta dei volumi e concentrazioni della soluzione che possono essere utili qualora siano richieste dosi frazionali			
<u>Tipo di flaconcino</u>		<u>Quantità di acqua da aggiungere (ml)</u>	Concentrazione approssimata di cefuroxima (mg/ml)**
250 mg polvere per soluzione iniettabile			
250 mg	intramuscolare	1 ml	216
	endovenosa	almeno 2 ml	116
500 mg polvere per soluzione iniettabile			
500 mg	intramuscolare	2 ml	216
750 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione			
750 mg	intramuscolare	3 ml	216
	bolo endovenoso	almeno 6 ml	116
	infusione endovenosa	almeno 6 ml	116
1 g polvere per soluzione iniettabile			
1 g	intramuscolare	4 ml	216
	bolo endovenoso	10 ml	94
1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione			
1,5 g	intramuscolare	6 ml	216
	bolo endovenoso	almeno 15 ml	94
	infusione endovenosa	15 ml*	94
2 g polvere per soluzione per infusione			
2 g	infusione endovenosa	20 ml	94

*Soluzione ricostituita da aggiungere a 50 o 100 ml di liquido infusionale compatibile (vedere informazione sulla compatibilità di seguito).

**Il volume risultante della soluzione di cefuroxima nel mezzo di ricostituzione è aumentato a causa del fattore di distribuzione del principio attivo che dà luogo alle concentrazioni elencate in mg/ml.

Zinacef 750 mg e 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)

Preparazione per soluzione per infusione endovenosa

Il contenuto del Monovial viene ricostituito utilizzando sacche infusionali di volume ridotto contenenti cloruro di sodio 0,9% per preparazioni iniettabili, o destrosio 5% per preparazioni iniettabili o un altro liquido compatibile.

1. Asportare la parte superiore rimovibile dell'etichetta e togliere il cappuccio protettivo.
2. Inserire l'ago del Monovial nella porta di immissione della sacca infusionale.
3. Per consentire l'utilizzo del Monovial spingere verso il basso la protezione in plastica dell'ago fino alla spalla del flacone fino a sentire uno scatto.
4. Tenere il flacone dritto e riempirlo per circa due terzi comprimendo più volte la sacca.
5. Agitare il flaconcino per disciogliere la cefuroxima sodica.

6. Con il flacone in alto trasferire la cefuroxima sodica ricostituita nella sacca infusionale comprimendo e rilasciando la sacca.
7. Ripetere i passaggi da 4 a 6 per risciacquare l'interno del flaconcino. Eliminare il Monovial vuoto in modo sicuro. Controllare che la polvere si sia dissolta e che la sacca non abbia perdite.

Compatibilità

1,5 g di cefuroxima sodica ricostituita con 15 ml di acqua per preparazioni iniettabili può essere aggiunta ad una soluzione iniettabile di metronidazolo (500 mg/100 ml) ed entrambe mantengono la loro attività fino a 24 ore al di sotto dei 25°C.

1,5 g di cefuroxima sodica è compatibile con azlocillina 1 g (in 15 ml) o 5 g (in 50 ml) fino a 24 ore a 4°C o 6 ore al di sotto dei 25°C.

La cefuroxima sodica (5 mg/ml) in una soluzione iniettabile di xilitolo 5% w/v o 10% w/v può essere conservata fino a 24 ore a 25°C.

La cefuroxima sodica è compatibile con soluzioni acquose contenenti fino all'1% di lidocaina cloridrato.

La cefuroxima sodica è compatibile con i seguenti liquidi infusionali. Mantiene l'attività fino a 24 ore a temperatura ambiente in:

- Sodio cloruro 0,9% w/v per preparazioni iniettabili BP
- Destrosio 5% per preparazioni iniettabili BP
- Sodio cloruro 0,18% w/v più Destrosio 4% per preparazioni iniettabili BP
- Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili
- Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,45% per preparazioni iniettabili
- Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,225% per preparazioni iniettabili
- Destrosio 10% per preparazioni iniettabili
- Zucchero invertito 10% in acqua per preparazioni iniettabili
- Soluzione di Ringer per preparazioni iniettabili USP
- Soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili USP
- Sodio lattato M/6 per preparazioni iniettabili
- Composto sodio lattato per preparazioni iniettabili BP (soluzione di Hartmann)

La stabilità della cefuroxima sodica nella soluzione di sodio cloruro 0,9% w/v per preparazioni iniettabili BP e nella soluzione di destrosio 5% per preparazioni iniettabili non è influenzata dalla presenza di idrocortisone fosfato di sodio.

La cefuroxima sodica è anche risultata essere compatibile per 24 ore, a temperatura ambiente, quando miscelata in infusione endovenosa con:

- Eparina (10 e 50 unità/ml) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9%; Cloruro di potassio (10 e 40 mEqL) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9%.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

<{GG/MM/AAAA}> <{GG mese AAAA}>

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Cefuroxima

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Zinacef 250 mg, 750 mg, e 1,5 g polvere per soluzione iniettabile;
Zinacef 250 mg, 750 mg e 1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Uso intramuscolare o endovenoso.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile;
Uso intramuscolare o endovenoso

Zinacef 750 mg, 1,5 g e 2 g polvere per soluzione per infusione
Uso endovenoso

Zinacef 750 mg e 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
Uso endovenoso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)

Cefuroxima

Zinacef 250 mg, 750 mg, e 1,5 g polvere per soluzione iniettabile;
Zinacef 250 mg, 750 mg, e 1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione
IM/EV

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg, e 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile
IM/EV

Zinacef 750 mg, 1,5 g e 2 g polvere per soluzione per infusione
EV

Zinacef 750 mg, 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Completare con i dati nazionali]

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2 g polvere per soluzione per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 750 mg polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)

Cefuroxima

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Zinacef e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zinacef
3. Come viene somministrato Zinacef
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zinacef
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Zinacef e a che cosa serve

Zinacef è un antibiotico usato negli adulti e nei bambini. Esso agisce uccidendo i batteri che causano le infezioni e appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati *cefalosporine*.

Zinacef è usato per trattare le infezioni di:

- polmoni o torace
- tratto urinario
- cute e tessuti molli
- addome

Zinacef viene anche impiegato:

- per prevenire le infezioni durante l'intervento chirurgico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zinacef

Non le deve essere somministrato Zinacef:

- se è **allergico** (*ipersensibile*) a **qualsiasi antibiotico della classe delle cefalosporine** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Zinacef.
- se ha avuto una grave reazione allergica (*ipersensibilità*) ad uno qualsiasi degli altri tipi di antibiotici beta-lattamici (penicilline, monobattami e carbapenemi).

➔ **Parli con il suo medico prima** di iniziare il trattamento con Zinacef se pensa che ciò la riguardi, perché in questo caso non le deve essere somministrato Zinacef.

Faccia particolare attenzione con Zinacef

Faccia attenzione ad alcuni sintomi quali reazioni allergiche e disturbi gastrointestinali come diarrea mentre viene trattato con Zinacef. Ciò ridurrà il rischio di possibili problemi. Vedere (*Condizioni per le quali si deve porre attenzione*) nel paragrafo 4. Se ha avuto qualsiasi reazione allergica ad altri antibiotici come la penicillina, potrebbe essere allergico anche a Zinacef.

Se necessita di esami del sangue o delle urine

Zinacef può interferire sui risultati degli esami delle urine o del sangue per la presenza dello zucchero e l'esame del sangue noto come *test di Coombs*. Se sta sottoponendosi a questi esami:

➔ **Informi la persona che preleva il campione** che lei viene trattato con Zinacef.

Altri medicinali e Zinacef

Informi il medico se sta assumendo qualsiasi altro medicinale, se ha iniziato ad assumerne qualcuno recentemente o se inizia ad assumerne di nuovi. Ciò include anche i medicinali senza prescrizione medica.

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Zinacef, o rendere più probabile che abbia effetti collaterali. Questi includono:

- **antibiotici tipo aminoglicosidi**
- **farmaci diuretici** come la furosemide
- **probenecid**
- **anticoagulanti orali**

➔ **Informi il medico** se ciò la riguarda. Potrebbe aver bisogno di ulteriori controlli per monitorare la funzionalità renale mentre è in trattamento con Zinacef.

Pillola contraccettiva

Zinacef può ridurre l'efficacia della pillola contraccettiva. Se sta assumendo la pillola contraccettiva mentre è in trattamento con Zinacef è anche necessario utilizzare un **metodo contraccettivo di barriera** (come il profilattico). Si rivolga al medico per un consiglio.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Informi il medico prima che le venga somministrato Zinacef:

- se è in gravidanza, se pensa di poterlo essere, o sta pianificando una gravidanza
- se sta allattando al seno

Il medico valuterà il beneficio del trattamento con Zinacef rispetto al rischio per il suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi veicoli o utilizzi macchinari se non si sente bene.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Zinacef

Zinacef contiene sodio. È necessario che lei tenga in considerazione quanto di seguito riportato, in caso segua una dieta per il controllo del sodio .

<u>Dosaggio di Zinacef</u>	<u>Quantità per flaconcino</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. Come viene somministrato Zinacef

Zinacef in genere viene somministrato da un medico o da un infermiere. Esso può essere somministrato come un'**infusione endovenosa** o come un'**iniezione** direttamente in vena o nel muscolo.

Dose usuale

La dose appropriata di Zinacef verrà decisa dal medico e dipende: dalla gravità e dal tipo di infezione; se è in trattamento con altri antibiotici; dal peso corporeo e dall'età; dalle condizioni dei suoi reni.

Bambini appena nati (da 0 a 3 settimane)

Per ogni kg di peso corporeo del bambino verranno somministrati da 30 a 100 mg di Zinacef al giorno suddivisi in due o tre dosi.

Neonati (di oltre 3 settimane) e bambini

Per ogni kg di peso corporeo del neonato o del bambino verranno somministrati da 30 a 100 mg di Zinacef al giorno suddivisi in tre o quattro dosi.

Adulti e adolescenti

Da 750 mg a 1,5 g di Zinacef al giorno divisi in due, tre o quattro dosi. Dose massima: 6 g al giorno.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi renali il medico può cambiare la dose.

➔ **Parli con il medico** se ciò la riguarda.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Zinacef può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni per le quali si deve porre attenzione

Un piccolo numero di persone in trattamento con Zinacef va incontro ad una reazione allergica o ad una reazione cutanea potenzialmente grave. I sintomi di queste reazioni comprendono:

- **grave reazione allergica.** I segni includono **eruzione sollevata e pruriginosa, gonfiore**, talvolta sul viso o sulla bocca che causano **difficoltà nella respirazione**.
 - **eruzione cutanea** con formazioni di **vescicole** simili a dei **piccoli bersagli** (una macchia scura al centro circondata da un'area chiara con un anello nero attorno al bordo).
 - **eruzione diffusa** con **vescicole** e **sfaldamento delle pelle**. (Questi possono essere segni di *sindrome di Stevens-Johnson* o *necrolisi epidermica tossica*).
 - **infezioni fungine** in rare occasioni i medicinali come Zinacef possono causare una sovracrescita di funghi (*Candida*) nel corpo che può portare a infezioni fungine (come il mugugno). Questo effetto indesiderato è più probabile se si prende Zinacef per lungo tempo.
- ➔ **Contatti immediatamente il medico o l'infermiere se presenta uno qualsiasi di questi sintomi.**

Effetti indesiderati comuni

Questi possono riguardare **fino a 1 paziente su 10**:

- dolore nel sito di iniezione, gonfiore e arrossamento lungo la vena.
- ➔ **Informi il medico** se una di queste condizioni la preoccupa.

Effetti indesiderati comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- aumenti delle sostanze (*enzimi*) prodotte dal fegato
- cambiamenti nel numero dei globuli bianchi (*neutropenia* o *eosinofilia*)
- bassi livelli di globuli rossi (*anemia*)

Effetti indesiderati non comuni

Questi possono riguardare **fino ad 1 paziente su 100**:

- eruzione cutanea, prurito, eruzione irregolare (*orticaria*)
 - diarrea, nausea, dolore di stomaco
- ➔ **Informi il medico** se presenta una di queste condizioni.

Effetti indesiderati non comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- bassi livelli di globuli bianchi (*leucopenia*)
- aumento della bilirubina (una sostanza prodotta dal fegato)
- positività al test di Coombs

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si sono verificati in un numero molto piccolo di persone, ma la loro esatta frequenza non è nota:

- infezioni fungine
- temperatura elevata (*febbre*)
- reazioni allergiche
- infiammazione del colon (intestino crasso) che causa diarrea di solito con sangue e muco, dolore di stomaco
- infiammazione nei reni e nei vasi sanguigni
- distruzione troppo veloce dei globuli rossi (*anemia emolitica*)
- eruzione cutanea con formazioni di vescicole simili a dei piccoli bersagli (una macchia scura al centro circondata da un'area chiara con un anello nero attorno al bordo) *eritema multiforme*.

➔ **Informi il medico** se presenta una di queste condizioni.

Effetti indesiderati che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- diminuzione del numero di piastrine (cellule che aiutano la coagulazione del sangue – *trombocitopenia*)
- aumento dei livelli di azotemia e della creatinina nel sangue

Se presenta effetti indesiderati

➔ **Informi il medico o il farmacista.** Ciò include qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio.

5. Come conservare Zinacef

[Completare con i dati nazionali]

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medico o l'infermiere elimineranno i medicinali che non vengono più utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zinacef

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Zinacef e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

250 mg polvere per soluzione iniettabile

Austria – Curocef

Danimarca, Finlandia, Grecia, Ungheria, Irlanda, Lituania, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Svezia,

Regno Unito – Zinacef

Italia - Curoxim

Francia – Zinnat

500 mg polvere per soluzione iniettabile
Italia - Curoxim

750 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Austria – Curocef

Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovenia, Svezia, Regno Unito – Zinacef

Italia - Curoxim

Francia - Zinnat

1 g polvere per soluzione iniettabile

Italia - Curoxim

1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Austria – Curocef

Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Olanda, Norvegia, Polonia, Romania, Slovenia, Svezia, Regno Unito – Zinacef

Francia – Zinnat

2 g polvere per soluzione per infusione

Italia - Curoxim

750 mg Monovial polvere per soluzione per infusione

Italia – Curoxim

1,5 g Monovial polvere per soluzione per infusione

Belgio, Lussemburgo – Zinacef

Italia – Curoxim

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione

Aggiunta dei volumi e concentrazioni della soluzione che possono essere utili qualora siano richieste dosi frazionali.

Aggiunta dei volumi e concentrazioni della soluzione che possono essere utili qualora siano richieste dosi frazionali			
<u>Tipo di flaconcino</u>		<u>Quantità di acqua da aggiungere (ml)</u>	<u>Concentrazione approssimata di cefuroxima (mg/ml)**</u>
250 mg polvere per soluzione iniettabile			
250 mg	intramuscolare	1 ml	216
	endovenosa	almeno 2 ml	116
500 mg polvere per soluzione iniettabile			
500 mg	intramuscolare	2 ml	216
750 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione			
750 mg	intramuscolare	3 ml	216
	bolo endovenoso	almeno 6 ml	116
	infusione endovenosa	almeno 6 ml	116
1 g polvere per soluzione iniettabile			
1 g	intramuscolare	4 ml	216
	bolo endovenoso	10 ml	94
1,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione			
1,5 g	intramuscolare	6 ml	216
	bolo endovenoso	almeno 15 ml	94
	infusione endovenosa	15 ml*	94
2 g polvere per soluzione per infusione			
2 g	infusione endovenosa	20 ml	94

*Soluzione ricostituita da aggiungere a 50 o 100 ml di liquido infusionale compatibile (vedere informazione sulla compatibilità di seguito).

**Il volume risultante della soluzione di cefuroxima nel mezzo di ricostituzione è aumentato a causa del fattore di distribuzione del principio attivo che dà luogo alle concentrazioni elencate in mg/ml.

Zinacef 750 mg e 1,5 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)

Preparazione per soluzione per infusione endovenosa

Il contenuto del Monovial viene ricostituito utilizzando sacche infusionali di volume ridotto contenenti cloruro di sodio 0,9% per preparazioni iniettabili, o destrosio 5% per preparazioni iniettabili o un altro liquido compatibile.

1. Asportare la parte superiore rimovibile dell'etichetta e togliere il cappuccio protettivo.
2. Inserire l'ago del Monovial nella porta di immissione della sacca infusionale.
3. Per consentire l'utilizzo del Monovial spingere verso il basso la protezione in plastica dell'ago fino alla spalla del flacone fino a sentire uno scatto.
4. Tenere il flacone dritto e riempirlo per circa due terzi comprimendo più volte la sacca.
5. Agitare il flaconcino per disciogliere la cefuroxima sodica.
6. Con il flacone in alto trasferire la cefuroxima sodica ricostituita nella sacca infusionale comprimendo e rilasciando la sacca.

7. Ripetere i passaggi da 4 a 6 per risciacquare l'interno del flaconcino. Eliminare il Monovial vuoto in modo sicuro. Controllare che la polvere si sia dissolta e che la sacca non abbia perdite.

Compatibilità

1,5 g di cefuroxima sodica ricostituita con 15 ml di acqua per preparazioni iniettabili può essere aggiunta ad una soluzione iniettabile di metronidazolo (500 mg/100 ml) ed entrambe mantengono la loro attività fino a 24 ore al di sotto dei 25°C.

1,5 g di cefuroxima sodica è compatibile con azlocillina 1 g (in 15 ml) o 5 g (in 50 ml) fino a 24 ore a 4°C o 6 ore al di sotto dei 25°C.

La cefuroxima sodica (5 mg/ml) in una soluzione iniettabile di xilitolo 5% w/v o 10% w/v può essere conservata fino a 24 ore a 25°C.

La cefuroxima sodica è compatibile con soluzioni acquose contenenti fino all'1% di lidocaina cloridrato.

La cefuroxima sodica è compatibile con i seguenti liquidi infusionali. Mantiene l'attività fino a 24 ore a temperatura ambiente in:

- Sodio cloruro 0,9% w/v per preparazioni iniettabili BP
- Destrosio 5% per preparazioni iniettabili BP
- Sodio cloruro 0,18% w/v più Destrosio 4% per preparazioni iniettabili BP
- Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili
- Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,45% per preparazioni iniettabili
- Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,225% per preparazioni iniettabili
- Destrosio 10% per preparazioni iniettabili
- Zucchero invertito 10% in acqua per preparazioni iniettabili
- Soluzione di Ringer per preparazioni iniettabili USP
- Soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili USP
- Sodio lattato M/6 per preparazioni iniettabili
- Composto sodio lattato per preparazioni iniettabili BP (soluzione di Hartmann)

La stabilità della cefuroxima sodica nella soluzione di sodio cloruro 0,9% w/v per preparazioni iniettabili BP e nella soluzione di destrosio 5% per preparazioni iniettabili non è influenzata dalla presenza di idrocortisone fosfato di sodio.

La cefuroxima sodica è anche risultata essere compatibile per 24 ore, a temperatura ambiente, quando miscelata in infusione endovenosa con:

- Eparina (10 e 50 unità/ml) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9%; Cloruro di potassio (10 e 40 mEqL) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9%.