

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Notă: RCP-ul, etichetarea și prospectul de față reprezintă versiunea valabilă în momentul adoptării deciziei Comisiei.

În urma deciziei adoptate de Comisie, autoritățile competente din statele membre, în cooperare cu statul membru de referință, vor actualiza informațiile despre produs, după caz . Prin urmare, este posibil ca RCP-ul, etichetarea și prospectul de față să nu reprezinte în mod necesar textul actual.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

<u>Concentrație Zinacef</u>	<u>Cantitatea de sodiu per flacon</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 FARMACEUTICĂ

250 mg, 750 mg, 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere pentru soluție injectabilă

[A se completa la nivel național]

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

[A se completa la nivel național]

250 mg, 750 mg, 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

[A se completa la nivel național]

750 mg, 1,5 g, 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

[A se completa la nivel național]

750 mg, 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)

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 punctele 4.4 și 5.1).

- Pneumonie comunitară dobândită.
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice.
- Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite.
- Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate
- Infecții intra-abdominale (vezi punctul 4.4)
- Profilaxia infecțiilor în chirurgia gastro-intestinală (inclusiv esofagiană), ortopedică, cardiovasculară, ginecologică (inclusiv 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 ≥ 40 kg

Indicație	Doză
Pneumonie comunitară dobândită și exacerbări acute ale bronșitei cronice.	750 mg la interval de 8 ore (intravenos sau intramuscular)
Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate.	
Infecții intra-abdominale	
Infecții 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 gastro-intestinală, ginecologică (inclusiv operații cezariene) și ortopedică.	1,5 g la inducerea anesteziei. Această doză se poate suplimenta cu două doze a câte 750 mg (intramuscular) după 8 ore și 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 de ore.
---	---

Tabelul 2. Copii și adolescenți cu greutatea < 40 kg

	Sugari și copii mici > 3 săptămâni și copii și adolescenți < 40 kg	Sugari (de la naștere până la vârsta de 3 săptămâni)
Pneumonie comunitară dobândită	30 mg până la 100 mg/kg și zi (intravenos), administrate 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 punctul. 5.2)
Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite		
Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate.		
Infecții intra-abdominale		

Insuficiență renală

Cefuroxima este excretată în principal pe cale renală. De aceea, ca în cazul tuturor antibioticelor, la pacienții cu insuficiență renală marcată se recomandă reducerea dozei de Zinacef, pentru a compensa excreția mai lentă.

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

Clearance-ul creatininei	T _{1/2} (ore)	Doză, mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	nu este necesară reducerea dozei standard (750 mg - 1,5 g de trei ori pe zi)
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg de două ori pe zi
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg o dată pe zi
Pacienți care efectuează 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 anticipează ca aceasta să influențeze farmacocinetica cefuroximei.

Mod de administrare

Zinacef trebuie administrat prin injecție intravenoasă cu durată de 3 - 5 minute direct în venă, prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 - 60 de minute sau prin injecție intramusculară profundă. Pentru instrucțiuni referitoare la reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

750 mg, 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial).
Pentru instrucțiuni referitoare la prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefuroximă sau la oricare dintre excipienții listați 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 betalactamice.

Administrarea concomitentă cu diuretice potente sau cu aminoglicozide

La pacienții tratați concomitent cu diuretice potente, cum este furosemidul sau cu aminoglicozide, administrarea antibioticelor din clasa cefalosporinelor în doze mari trebuie efectuată cu precauție. Insuficiența renală a fost raportată în timpul utilizării concomitente a acestor substanțe. Funcția renală trebuie monitorizată la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală pre-existentă diagnosticată (vezi punctul 4.2).

Dezvoltarea microorganismelor non-susceptibile la tratament

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

Cazuri de colită pseudomembranoasă asociată antibiotei au fost raportate în cazul tratamentului cu cefuroximă și aceasta poate avea grade diferite de severitate, de la ușoară până la forme care pot pune viața în pericol. Acest diagnostic trebuie avut în vedere la pacienții cu diaree apărută în timpul sau după administrarea de cefuroximă (vezi punctul 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu cefuroximă și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Infecții intra-abdominale

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

Interferență cu investigațiile diagnostice

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

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

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

Informații importante despre excipienți

Zinacef pulbere pentru soluție injectabilă și perfuzabilă conține sodiu. Acest aspect trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Cefuroxima se excretă prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Administrarea concomitentă cu probenecid nu este recomandată. Administrarea concomitentă cu probenecid determină prelungirea perioadei de excreție a antibioticului și creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestuia.

Medicamente cu potențial nefrototoxic și diuretice de ansă

La pacienții care utilizează diuretice cu acțiune puternică (cum este furosemid) sau medicamente cu potențial nefrotoxic (cum sunt antibioticele aminoglicozide), administrarea concomitentă de doze mari de cefalosporine trebuie efectuată cu precauție, deoarece nu poate fi exclusă insuficiența funcției renale în cazul utilizării concomitente a unor astfel de substanțe.

Alte interacțiuni

Determinarea concentrației de glucoză din sânge/plasmă: vă rugăm să citiți punctul 4.4.

Utilizarea concomitentă cu anticoagulantele orale poate determina creșterea valorilor INR.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea cefuroximei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3). 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 anticipează apariția reacțiilor adverse în cazul administrării dozelor terapeutice, deși nu se poate exclude riscul de apariție a diareei și a infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor. Este posibil să fie necesară luarea unei decizii cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea tratamentului cu cefuroximă, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectele cefuroximei sodice asupra fertilității la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza reacțiilor adverse cunoscute, este puțin probabil că cefuroxima să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt neutropenia, eozinofilia, creșterea tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice sau a bilirubinemiei, mai ales la pacienții cu hepatopatie pre-existentă, însă nu există dovezi privind afectarea hepatică și reacțiile la nivelul locului de injectare.

Categoriile de frecvență alocate reacțiilor adverse prezentate în continuare reprezintă estimări, deoarece pentru majoritatea reacțiilor nu sunt disponibile date adecvate pentru calcularea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse asociate cefuroximei sodice poate varia în funcție de indicația clinică.

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

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<u>Infecții și infestări</u>			dezvoltare excesivă a microorganismelor de tip <i>Candida</i> , dezvoltare excesivă a <i>Clostridium difficile</i>
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	neutropenie, eozinofilie, reducere a valorii hemoglobinei	leucopenie, pozitivare a testului Coombs	trombocitopenie, anemie hemolitică
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>			febră indusă de administrarea medicamentului, nefrită interstițială, anafilaxie, vasculită cutanată
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>		tulburări gastro-intestinale	colită pseudomembranoasă
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere tranzitorie a bilirubinemiei	
<u>Afecțiuni cutanate și ale tesutului subcutanat</u>		erupție cutanată tranzitorie, urticarie și prurit	eritem polimorf, necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson, angioedem
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>			creștere a creatininemiei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale azotului ureic și reducere a clearance-ului creatininei (vezi punctul 4.4)
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	reacții la locul administrării injecției, care pot include durere și tromboflebită		

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Cefalosporinele sunt o clasă de medicamente care prezintă tendința de a fi absorbite la nivelul suprafeței membranei celulare a eritrocitelor și de a interacționa cu anticorpii anti-medicament, determinând pozitivarea testului Coombs (care poate interfera cu testele de compatibilitate sanguină) și, în cazuri foarte rare, anemie hemolitică.

Au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale enzimelor hepatice sau ale bilirubinemiei, de regulă reversibile.

Durerea la locul injectării intramusculare este mai probabil să apară în cazul administrării unor doze mai mari. Cu toate acestea, este puțin probabil ca acest lucru să determine întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al cefuroximei sodice la copii și adolescenți este concordant cu profilul de siguranță observat la adulți.

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice pentru administrare sistemică, cefalosporine de generația a doua, codul ATC: J01DC02

Mecanism de acțiune

Cefuroxima inhibă sinteza peretelui bacterian, după legarea de proteinele de legare a penicilinei (PLP). Astfel se întrerupe biosinteza peretelui celular (peptidoglican), fapt care determină liza și apoptoza celulelor bacteriene.

Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la cefuroximă poate fi determinată de unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme:

- hidroliza de către beta-lactamaze incluzând (dar nu limitându-se la) beta-lactamazele cu spectru extins (BLSE) și enzimele Amp-C, a căror expresie ar putea fi indusă sau inhibată stabil la anumite specii bacteriene aerobe Gram-negativ;
- afinitatea redusă a proteinelor de legare a penicilinei pentru cefuroximă;
- lipsa de permeabilitate a membranei externe, care restricționează accesul cefuroximei la nivelul proteinelor de legare a penicilinei în cazul bacteriilor Gram-negativ;
- pompele bacteriene de eflux.

Este de așteptat ca microorganismele care au dobândit rezistență la alte cefalosporine administrate injectabil să fie rezistente la cefuroximă. În funcție de mecanismul de rezistență, microorganismele cu rezistență dobândită la penicilină pot prezenta sensibilitate scăzută sau rezistență la cefuroximă.

Valori critice pentru cefuroximă sodică

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

Microorganism	Valori critice (mg/l)
---------------	-----------------------

	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp	Referința ³	Referința ³
<i>Streptococcus</i> A,B,C și G	Referința ⁴	Referința ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (alte)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Valori critice nespecifice ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Valorile critice caracteristice cefalosporinelor pentru *Enterobacteriaceae* detectează toate mecanismele de rezistență importante din punct de vedere clinic (inclusiv BLSE și AmpC mediată de plasmide). Unele tulpini care produc beta-lactamaze prezintă sensibilitate sau sensibilitate intermediară la cefalosporinele de generația a treia sau a patra, în condițiile acestor valori critice și trebuie raportate conform rezultatelor testelor, cu alte cuvinte prezența sau absența unei BLSE nu este în sine un factor care să influențeze stabilirea categoriei de sensibilitate. În numeroase zone, depistarea și caracterizarea BLSE este recomandată sau obligatorie pentru a facilita controlul infecțiilor.

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

³ Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității la metilicilină, cu excepția ceftazidimei, a cefiximei și ceftibutenului, pentru care nu există valori critice și care nu trebuie utilizate în cazul infecțiilor stafilococice.

⁴ Sensibilitatea la antibioticele beta-lactamice a streptococilor beta-hemolitici din grupurile A, B, C și G este dedusă pe baza sensibilității la penicilină.

⁵ Valorile critice se aplică dozei administrate zilnic intravenos de 750 mg × 3 precum și unei doze mari de minimum 1,5 g × 3.

S=sensibil, R=rezistent.

Sensibilitatea microorganismelor

Pentru speciile selectate, prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și de timp. Sunt necesare informații locale referitoare la rezistență, mai ales în cazul tratamentului unor infecții severe. După caz, se va solicita opinia experților, în cazul în care prevalența locală a rezistenței este cunoscută, iar oportunitatea utilizării medicamentului este pusă sub semnul întrebării, cel puțin în cazul anumitor infecții.

De regulă, cefuroxima este activă *in vitro* față de următoarele microorganisme.

Specii frecvent sensibile
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metilicilino-sensibil) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupul viridans)
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

<u>Microorganisme în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă</u>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (altele decât <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<u>Microorganisme cu rezistență inerentă</u>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Altele:</u> <i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp <i>Legionella</i> spp

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injectarea intramusculară (IM) a cefuroximei la voluntari sănătoși, valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime a variat între 27 și 35 μg/ml pentru o doză de 750 mg și între 33 și 40 μg/ml pentru o doză de 1000 mg, valorile fiind obținute în decurs de 30 - 60 de minute după administrare. După 15 minute de la administrarea intravenoasă (i.v.) a dozelor de 750 și 1500 mg, concentrațiile plasmatice au fost de aproximativ 50 μg/ml și, respectiv de 100 μg/ml.

După administrarea i.m. și i.v., se pare că ASC și C_{max} cresc liniar o dată cu creșterea dozei, în intervalul de doze unice terapeutice cuprinse între 250 și 1000 mg. Nu s-a evidențiat acumularea cefuroximei în probele

de ser prelevate de la voluntari sănătoși după administrarea intravenoasă repetată a unor doze de 1500 mg la interval de 8 ore.

Distribuție

S-a constatat că legarea de proteinele plasmatică se face în proporție de 33 - 50%, în funcție de metoda folosită. Volumul mediu de distribuție variază între 9,3 – 15,8 l/1,73 m² după administrarea i.m. sau i.v., în intervalul de doze terapeutice cuprinse între 250 și 1000 mg. Concentrații ale cefuroximei mai mari decât valorile inhibitorii minime pentru microorganismele patogene frecvent întâlnite pot fi obținute în țesuturile de la nivelul amigdalelor, sinusurilor, în mucoasa bronșică, în os, lichid pleural, lichid articular, lichid sinovial, lichid interstițial, bilă, spută și umoarea apoasă. Cefuroxima traversează bariera hematoencefalică în cazul inflamației meningelui.

Biotransformare

Cefuroxima nu este metabolizată.

Eliminare

Cefuroxima este excretată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea injectabilă intramusculară sau intravenoasă este de aproximativ 70 de minute. Cefuroxima se recuperează aproape complet (85 - 90%) sub formă de cefuroximă nemodificată în urină, în interval de 24 ore după administrare. Cea mai mare parte din doza de cefuroximă administrată se excretă în primele 6 ore. Valorile medii ale clearance-ului renal variază între 114 și 170 ml/min/1,73 m² după administrarea i.m. sau i.v., în intervalul de doze terapeutice cuprinse între 250 - 1000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește farmacocinetica cefuroximei între bărbați și femei, după administrarea unică în bolus i.v. a 1000 mg cefuroximă sub formă de sare sodică.

Vârstnici

După administrarea i.m. sau i.v., absorbția, distribuția și excreția cefuroximei la pacienții vârstnici sunt similare cu cele observate la pacienții mai tineri cu funcție renală echivalentă. Deoarece pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a prezenta reducere a funcției renale, se recomandă precauție atunci când se stabilește doza de cefuroximă, iar monitorizarea funcției renale poate fi utilă (vezi punctul 4.2).

Copii și adolescenți

S-a demonstrat că timpul de înjumătățire plasmatică a cefuroximei este semnificativ prelungit la nou-născuți, în funcție de vârsta gestațională. Cu toate acestea, la sugarii mai mari (cu vârsta >3 săptămâni), la copii și adolescenți, timpul de înjumătățire plasmatică cuprins între 60 și 90 de minute este similar celui observat la adulți.

Insuficiență renală

Cefuroxima se excretă în principal pe cale renală. Ca în cazul celorlalte antibiotice similare, la pacienții cu insuficiență renală marcată ($Cl_{cr} < 20$ ml/minut) se recomandă reducerea dozei de cefuroximă, pentru a compensa excreția mai lentă a acesteia (vezi punctul 4.2). Cefuroxima este eliminată eficient prin hemodializă și dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

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

Relația farmacocinetică/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 repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea; cu toate acestea, dovezile existente nu indică potențial carcinogen.

Activitatea gama glutamil transpeptidazei în urina de șobolan este inhibată de o serie de cefalosporine, însă nivelul de inhibare este mai mic în cazul cefuroximei. Acest aspect ar putea fi relevant pentru interferența cu testele paraclinice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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.

Volumul care trebuie adăugat și concentrațiile soluției obținute, de utilizat în cazul în care este necesară administrarea de doze fracționate		
<u>Volumul flaconului</u>	<u>Cantitatea de apă care trebuie adăugată (ml)</u>	Concentrația aproximativă a cefuroximei (mg/ml)**

250 mg pulbere pentru soluție injectabilă			
250 mg	intramuscular	1 ml	216
	intravenos	până la minimum 2 ml	116
500 mg pulbere pentru soluție injectabilă			
500 mg	intramuscular	2 ml	216
750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă			
750 mg	intramuscular	3 ml	216
	intravenos în bolus	până la minimum 6 ml	116
	perfuzie intravenoasă	până la minimum 6 ml	116
1 g pulbere pentru soluție injectabilă			
1 g	intramuscular	4 ml	216
	intravenos în bolus	10 ml	94
1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă			
1,5 g	intramuscular	6 ml	216
	intravenos în bolus	până la minimum 15 ml	94
	perfuzie intravenoasă	15 ml*	94
2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă			
2 g	Perfuzie intravenoasă	20 ml	94

* Soluția reconstituită care se va adăuga la 50 sau 100 ml de soluție compatibilă pentru perfuzie (vezi informațiile referitoare la compatibilitate, mai jos)

** Volumul soluției de cefuroximă rezulat în mediul de reconstituire este crescut din cauza factorului de deplasare a substanței, rezulat din concentrațiile listate în mg/ml.

Zinacef 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)

Pregătirea soluției pentru perfuzie intravenoasă

Conținutul flaconului Monovial se adaugă în pungi pentru perfuzie cu volum mic care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluție injectabilă de glucoză 5% sau altă soluție compatibilă.

1. Se îndepărtează partea superioară detașabilă a etichetei și se scoate capacul.
2. Se introduce acul flaconului Monovial în dispozitivul de conectare al pungii pentru perfuzie.
3. Pentru activare, se împinge suportul din plastic al acului flaconului Monovial spre gulerul flaconului, până se aude un „clic”.
4. Menținând poziția verticală, se umple flaconul până la aproximativ două treimi din capacitate, strângând de câteva ori punga.
5. Se agită flaconul pentru a reconstitui cefuroxima sodică.
6. Se ține flaconul deasupra celorlalte componente, se transferă soluția reconstituită care conține cefuroximă sodică în punga de perfuzie, strângând și slăbind alternativ punga.
7. Se repetă etapele 4 – 6, pentru a clăti interiorul flaconului. Se elimină în condiții de siguranță flaconul gol de Monovial. Se verifică dacă pulberea s-a dizolvat și dacă punga nu prezintă scurgeri.

Compatibilitate

Cefuroximă sodică 1,5 g reconstituită cu 15 ml apă pentru preparate injectabile poate fi adăugată soluției injectabile care conține metronidazol (500 mg/100 ml) și ambele își mențin activitatea timp de până la 24 ore, la temperaturi sub 25°C.

Cefuroximă sodică 1,5 g este compatibilă cu azlocilină 1 g (în 15 ml) sau 5 g (în 50 ml) timp de până la 24 ore, la temperatura de 4°C sau timp de 6 ore la temperaturi sub 25°C.

Cefuroxima sodică (5 mg/ml) în soluție injectabilă cu xilitol 5% m/v sau 10% m/v poate fi păstrată timp de până la 24 ore la 25°C.

Cefuroxima sodică este compatibilă cu soluția care conține clorhidrat de lidocaină până la 1%.

Cefuroxima sodică este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile. Își va menține potența timp de până la 24 ore, la temperatura camerei în:

- Clorură de sodiu 0,9% m/v soluție pentru preparate injectabile BP
- Glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile BP
- Clorură de sodiu 0,18% m/v plus glucoză 4% soluție pentru preparate injectabile BP
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,225% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 10% soluție pentru preparate injectabile
- Zahăr invertit 10% în apă pentru preparate injectabile
- Soluție injectabilă Ringer USP
- Soluție injectabilă Ringer lactat USP
- Soluție injectabilă de lactat de sodiu M/6
- Soluție injectabilă de lactat de sodiu compus BP (soluție Hartmann).

Stabilitatea cefuroximei sodice în soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 0,9% BP m/v și glucoză 5% nu este influențată de prezența fosfatului sodic de hidrocortizon.

De asemenea, s-a constatat că cefuroxima sodică este compatibilă timp de 24 ore la temperatura camerei atunci când este amestecată în perfuzie i.v. cu:

- Heparină (10 și 50 unități/ml) în soluție de clorură de sodiu pentru preparate injectabile 0,9%; clorură de potasiu (10 și 40 mEqL) în soluție de clorură de sodiu pentru preparate injectabile 0,9%.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Cefuroximă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Zinacef 250 mg, 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă;
Zinacef 250 mg, 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Administrare intramusculară sau intravenoasă.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg și 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Administrare intramusculară sau intravenoasă.

Zinacef 750 mg, 1,5 g și 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Administrație intravenoasă.

Zinacef 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)
Administrație intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{ Numele și adresa }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare
Monovial)
Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)

Cefuroximă

Zinacef 250 mg , 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă;
Zinacef 250 mg, 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
i.m./i.v.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg și 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
i.m./i.v.

Zinacef 750 mg, 1,5 g și 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
i.v.

Zinacef 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

[A se completa la nivel național]

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 250 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 750 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare

Monovial)

Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare

Monovial)

Cefuroximă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacție adversă, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zinacef și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie știți înainte să vi se administreze Zinacef
3. Cum se utilizează Zinacef
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zinacef
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zinacef și pentru ce se utilizează

Zinacef este un antibiotic utilizat la adulți și copii. Acționează prin distrugerea bacteriilor care determină apariția infecțiilor. Aparține unui grup de medicamente denumite *cefalosporine*.

Zinacef este utilizat pentru tratamentul infecțiilor de la nivelul:

- plămânilor sau toracelui
- tractului urinar
- pielii și țesuturilor moi
- abdomenului

Zinacef este utilizat, de asemenea, pentru:

- a preveni infecțiile în timpul intervențiilor chirurgicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zinacef

Nu trebuie să vi se administreze Zinacef:

- **dacă sunteți alergic (hipersensibil) la oricare dintre antibioticele din clasa cefalosporinelor** sau la oricare dintre celelalte componente ale Zinacef.
- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică severă (hipersensibilitate) la orice alt tip de antibiotic betalactamic (peniciline, monobactami și carbapeneme).

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** înainte de a începe administrarea Zinacef în cazul în care considerați că acestea sunt valabile pentru dumneavoastră. Nu trebuie să vi se administreze Zinacef.

Aveți grijă deosebită când utilizați Zinacef

Trebuie să fiți atenți la apariția anumitor simptome cum sunt reacții alergice și tulburări gastrointestinale, cum este diareea, pe durata tratamentului cu Zinacef. Acest lucru va reduce riscul de apariție a unor posibile probleme. Vezi („*Afecțiuni cărora este indicat să le acordați o atenție deosebită*”) la punctul 4. Dacă ați avut orice fel de reacție alergică la alte antibiotice cum este penicilina, este posibil să fiți alergic și la Zinacef.

Dacă este necesar să vi se efectueze o analiză de sânge sau de urină

Zinacef poate influența rezultatele analizelor de urină sau de sânge pentru determinarea concentrației de glucoză (zahăr) și ale unei analize denumite *testul Coombs*. Dacă vi se efectuează aceste analize:

➔ **Spuneți persoanei care vă recoltează proba** că vi se administrează Zinacef.

Alte medicamente și Zinacef

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați început recent sau dacă începeți să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele pe care le puteți lua fără prescripție medicală.

Unele medicamente pot influența acțiunea Zinacef sau pot crește probabilitatea să prezentați reacții adverse. Acestea includ:

- **antibiotice aminoglicozidice**
 - **medicamente pentru eliminarea excesului de apă** (diuretice), cum este furosemid
 - **probenecid**
 - **anticoagulante orale**
- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de controale suplimentare, pentru a vi se monitoriza funcția rinichilor pe durata terapiei cu Zinacef.

Contraceptive orale

Zinacef poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale. Dacă luați contraceptive orale în timp ce vi se administrează Zinacef trebuie să utilizați și **o metodă de contracepție de tip barieră** (cum sunt prezervativele). Cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Spuneți medicului înainte de a vi se administra Zinacef:

- dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă
- dacă alăptați

Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiul administrării tratamentului cu Zinacef pentru dumneavoastră și riscul pentru copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

Informații importante privind unele componente ale Zinacef

Zinacef conține sodiu. Trebuie să țineți cont de acest aspect în cazul în care urmați o dietă cu conținut controlat de sodiu.

<u>Concentrația Zinacef</u>	<u>Cantitate per flacon</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. Cum să utilizați Zinacef

Zinacef este administrat de obicei de către un medic sau de către o asistentă. Poate fi administrat sub formă de **picătură cu picătură** (perfuzie intravenoasă) sau **injectabil** direct în venă sau în mușchi.

Doza uzuală

Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de Zinacef care vă va fi administrată, aceasta depinzând de: severitatea și tipul infecției, dacă sunteți tratat cu alte antibiotice, greutatea și vârsta dumneavoastră, cât de bine vă funcționează rinichii.

Nou-născuți (0-3 săptămâni)

Pentru fiecare kg de greutate corporală, li se va administra între 30 mg și 100 mg Zinacef pe zi, fracționat în două sau trei doze .

Sugari (peste trei săptămâni) și copii

Pentru fiecare kg de greutate corporală, li se va administra între 30 mg și 100 mg Zinacef pe zi, fracționat în trei sau patru doze.

Adulți și adolescenți

Între 750 mg și 1,5 g Zinacef pe zi, fracționat în două, trei sau patru doze. Doza maximă: 6 g pe zi.

Pacienți cu probleme ale rinichilor

În cazul în care aveți o problemă a rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Zinacef poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Afecțiuni cărora este indicat să le acordați o atenție deosebită

Un număr mic de persoane tratate cu Zinacef prezintă o reacție alergică sau o reacție la nivelul pielii potențial gravă. Simptomele acestor reacții includ:

- **reacție alergică severă.** Semnele includ **erupție în relief pe piele însoțită de mâncărimi, umflare**, uneori la nivelul feței sau gurii, care determină **difficultăți la respirație**.
- **Erupții tecătoare pe piele**, care pot forma **vezicule**, cu aspect de **mici ținte** (un punct central întunecat înconjurat de o zonă mai deschisă și cu margini circulare închise la culoare).
- **erupție pe piele, extinsă**, cu **vezicule** și **exfoliere a pielii**. (Acestea pot fi semne ale *sindromului Stevens-Johnson sau ale necrolizei epidermice toxice*).
- **infecțiile fungice** apar în cazuri rare, medicamentele ca Zinacef pot determina creșterea excesivă a ciupercilor (*Candida*) în organism, fapt care poate cauza infecțiile fungice (cum este candidoza orală).

Probabilitatea de apariție a acestei reacții adverse este mai mare în cazul în care sunteți tratat cu Zinacef o perioadă lungă de timp.

➔ **Adresați-vă imediat medicului sau asistentei în cazul în care aveți oricare dintre aceste simptome.**

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10 persoane:**

- durere la locul injectării, umflare și înroșire de-a lungul venei.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă vă deranjează oricare dintre acestea.

Reacții adverse frecvente care pot să apară la analizele de sânge:

- creșteri ale concentrațiilor unor substanțe (*enzime*) produse de ficat
- modificări ale numărului de celule albe din sânge (*neutropenie* sau *eozinofilie*)
- număr redus de celule roșii din sânge (*anemie*)

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 de persoane:**

- erupție trecătoare pe piele, însoțită de mâncărimi, în relief (*urticarie*)
- diaree, greață, durere de stomac

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** în cazul în care aveți oricare dintre acestea.

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot să apară la analizele de sânge:

- număr redus de celule albe din sânge (*leucopenie*)
- creștere a concentrației bilirubinei (o substanță produsă de ficat)
- rezultate pozitive la testul Coombs.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse au apărut la un număr foarte mic de persoane, însă frecvența acestora nu este cunoscută cu precizie:

- infecții fungice
- temperatură mare (*febră*)
- reacții alergice
- inflamație a colonului (intestinului gros), care determină diaree, de obicei cu eliminare de sânge și mucus, durere de stomac
- inflamație a rinichilor și vaselor de sânge
- distrugerea prea rapidă a celulelor roșii din sânge (*anemie hemolitică*).
- erupție pe piele, care poate determina apariția unor vezicule cu aspect de mici ținte (un punct central închis la culoare înconjurat de o zonă mai deschisă și cu margini circulare închise la culoare), *eritem polimorf*.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** în cazul în care aveți oricare dintre acestea.

Reacții adverse care pot să apară la analizele de sânge:

- reducere a numărului de trombocite din sânge (celule care ajută la coagularea sângelui - *trombocitopenie*)
- creștere a concentrațiilor de azot ureic și de creatinină în sânge.

În cazul în care aveți reacții adverse

- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.** Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Zinacef

[A se completa la nivel național]

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zinacef

[A se completa la nivel național]

Cum arată Zinacef și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[A se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

250 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Austria – Curocef

Danemarca, Finlanda, Grecia, Ungaria, Irlanda, Lituania, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Suedia, Marea

Britanie – Zinacef

Italia– Curoxim

Franța – Zinnat

500 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Italia– Curoxim

750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Austria – Curocef

Belgium, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Grecia, Ungaria, Islanda, Irlanda, Lituania, Luxemburg, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Portugalia, România, Slovenia, Suedia, Marea

Britanie – Zinacef

Italia– Curoxim

Franța - Zinnat

1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Italia– Curoxim

1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Austria – Curocef

Belgium, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Grecia, Ungaria, Islanda, Irlanda,

Lituania, Luxemburg, Olanda, Norvegia, Polonia, România, Slovenia, Suedia, Marea Britanie – Zinacef

Franța – Zinnat

2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Italia – Curoxim

750 mg Monovial pulbere pentru soluție perfuzabilă

Italia – Curoxim

1,5 g flacon Monovial pulbere pentru soluție perfuzabilă

Italia – Curoxim I

Acest prospect a fost aprobat în { LL/AAAA }.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de reconstituire

Volumul care trebuie adăugat și concentrațiile soluției obținute, de utilizat în cazul în care este necesară administrarea de doze fracționate.

Volumul care trebuie adăugat și concentrațiile soluției obținute, de utilizat în cazul în care este necesară administrarea de doze fracționate			
<u>Volumul flaconului</u>		<u>Cantitatea de apă care trebuie adăugată (ml)</u>	Concentrația aproximativă a cefuroximei (mg/ml)**
250 mg pulbere pentru soluție injectabilă			
250 mg	intramuscular	1 ml	216
	intravenos	până la minimum 2 ml	116
500 mg pulbere pentru soluție injectabilă			
500 mg	intramuscular	2 ml	216
750 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă			
750 mg	intramuscular	3 ml	216
	intravenos în bolus	până la minimum 6 ml	116
	perfuzie intravenoasă	până la minimum 6 ml	116
1 g pulbere pentru soluție injectabilă			
1 g	intramuscular	4 ml	216
	intravenos în bolus	10 ml	94
1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă			
1,5 g	intramuscular	6 ml	216
	intravenos în bolus	până la minimum 15 ml	94
	perfuzie intravenoasă	15 ml*	94
2 g pulbere pentru soluție perfuzabilă			
2 g	Perfuzie intravenoasă	20 ml	94

* Soluția reconstituită care se va adăuga la 50 sau 100 ml de soluție perfuzabilă compatibilă (vezi informațiile referitoare la compatibilitate, mai jos)

** Volumul soluției de cefuroximă rezulat în mediul de reconstituire este crescut din cauza factorului de deplasare a substanței, rezulat din concentrațiile listate în mg/ml.

Zinacef 750 mg și 1,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă (prezentare Monovial)

Pregătirea soluției pentru perfuzie intravenoasă

Conținutul flaconului Monovial se adaugă în pungi pentru perfuzie cu volum mic care conțin soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 5% pentru preparate injectabile sau alte soluții compatibile.

1. Îndepărtați partea superioară detașabilă a etichetei și scoateți capacul.
2. Introduceți acul flaconului Monovial în dispozitivul de conectare al pungii pentru perfuzie.
3. Pentru activare, împingeți suportul din plastic al acului flaconului Monovial spre gulerul flaconului, până se aude un „clic”.
4. Ținându-l în poziție verticală, umpleți flaconul până la aproximativ două treimi din capacitate, strângând de câteva ori punga.
5. Agitați flaconul pentru a reconstitui soluția care conține cefuroximă sodică.
6. Ținând flaconul deasupra celorlalte componente, transferați soluția reconstituită care conține cefuroximă sodică în punga de perfuzie, strângând și slăbind alternativ punga.
7. Repetați etapele 4 – 6, pentru a clăti interiorul flaconului. Eliminați în condiții de siguranță flaconul gol de Monovial. Verificați dacă pulberea s-a dizolvat și dacă punga nu prezintă scurgeri.

Compatibilitate

Cefuroximă sodică 1,5 g reconstituită cu 15 ml apă pentru preparate injectabile poate fi adăugată soluției injectabile care conține metronidazol (500 mg/100 ml) și ambele își mențin activitatea timp de până la 24 ore, la temperaturi sub 25°C.

Cefuroximă sodică 1,5 g este compatibilă cu azlocilină 1 g (în 15 ml) sau 5 g (în 50 ml) timp de până la 24 ore, la temperatura de 4°C sau timp de 6 ore la temperaturi sub 25°C.

Cefuroxima sodică (5 mg/ml) în soluție injectabilă cu xilitol 5% m/v sau 10% m/v poate fi păstrată timp de până la 24 ore la 25°C.

Cefuroxima sodică este compatibilă cu soluția care conține clorhidrat de lidocaină până la 1%.

Cefuroxima sodică este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile. Își va menține potența timp de până la 24 ore la temperatura camerei în:

- Clorură de sodiu 0,9% m/v soluție pentru preparate injectabile BP
- Glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile BP
- Clorură de sodiu 0,18% m/v plus glucoză 4% soluție pentru preparate injectabile BP
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,225% soluție pentru preparate injectabile
- Glucoză 10% soluție pentru preparate injectabile
- Zahăr invertit 10% în apă pentru preparate injectabile
- Soluție injectabilă Ringer USP
- Soluție injectabilă Ringer lactat USP
- Soluție injectabilă de lactat de sodiu M/6
- Soluție injectabilă de lactat de sodiu compus BP (soluție Hartmann).

Stabilitatea cefuroximei sodice în soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 0,9% BP m/v și glucoză 5% nu este influențată de prezența fosfatului sodic de hidrocortizon.

De asemenea, s-a constatat că cefuroxima sodică este compatibilă timp de 24 ore la temperatura camerei atunci când este amestecată în perfuzie i.v. cu:

- Heparină (10 și 50 unități/ml) în soluție de clorură de sodiu pentru preparate injectabile 0,9%; clorură de potasiu (10 și 40 mEqL) în soluție de clorură de sodiu pentru preparate injectabile 0,9%.