

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefuroximă Swyssi 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține cefuroximă 1,5 g sub formă de cefuroximă sodică.

Excipienți cu efect cunoscut:

Conține sodiu 81,2 mg per flacon.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la galben pal care curge liber.

Soluția reconstituită are un pH în intervalul 5,5 – 8,5 și osmolalitate în intervalul 302 - 635 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefuroximă Swyssi este indicată la adulți, adolescenți și copii, inclusiv nou-născuți (de la naștere) pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos (vezi pct. 4.4 și 5.1):

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tabelul 1. Adulți, adolescenți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

Indicație	Doză
Pneumonie comunitară dobândită și exacerbari acute ale bronșitei cronice	750 mg la interval de 8 ore (intravenos sau intramuscular)
Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate	
Infecții intra-abdominale	
Infecții complicate ale tractului urinar, incluzând pielonefrite	1,5 g la interval de 8 ore (intravenos sau intramuscular)
Infecții severe	750 mg la interval de 6 ore (intravenos) 1,5 g la interval de 8 ore (intravenos)
Profilaxia infecțiilor în chirurgia gastrointestinală, ginecologică (inclusiv operații cezariene) și ortopedică	1,5 g la inducerea anesteziei; această doză se poate suplimenta cu două doze a câte 750 mg (intramuscular) după 8 ore și, respectiv, după 16 ore
Profilaxia infecțiilor în chirurgia cardiovasculară și esofagiană	1,5 g la inducerea anesteziei, urmată de 750 mg (intramuscular) la interval de 8 ore, în decursul următoarelor 24 de ore

Tabelul 2. Copii și adolescenți cu greutatea < 40 kg

	Sugari și copii mici > 3 săptămâni și copii și adolescenți < 40 kg	Sugari (de la naștere până la vârsta de 3 săptămâni)
Pneumonie comunitară dobândită	30 mg până la 100 mg/kg și zi (intravenos), administrate fracționat în 3 sau 4 prize; o doză de 60 mg/kg și zi este adecvată pentru tratamentul majorității infecțiilor	30 mg până la 100 mg/kg și zi (intravenos), administrate fracționat în 2 sau 3 prize (vezi pct. 5.2.)
Infecții ale tractului urinar complicate, incluzând pielonefrite		
Infecții ale țesuturilor moi: celulită, erizipel și plăgi infectate		
Infecții intra-abdominale		

Insuficiență renală

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

Tabelul 3. Dozele de Cefuroximă Swyssi recomandate la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	T _{1/2} (ore)	Doză, mg
> 20 ml/minut/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/minut /1,73 m ²	4,3-6,5	750 mg de două ori pe zi
<10 ml/minut /1,73 m ²	14,8-22,3	750 mg o dată pe zi
Pacienți care efectuează sedințe de hemodializă	3,75	O doză suplimentară de 750 mg trebuie administrată intravenos sau intramuscular la finalul fiecărei ședințe de dializă, pe lângă administrarea parenterală; cefuroxima sodică poate fi adăugată în lichidul pentru dializă peritoneală (de regulă 250 mg la fiecare 2 litri de lichid utilizat pentru dializă).
Pacienți cu insuficiență renală tratați prin hemodializă arteriovenoasă continuă (HAVC) sau prin hemofiltrare (HF) cu membrane cu flux înalt în unități de terapie intensivă	7,9-12,6 (HAVC) 1,6 (HF)	750 mg de două ori pe zi; pentru hemofiltrarea cu membrane cu flux redus se vor lua în considerare dozele recomandate la punctul referitor la pacienții cu insuficiență renală

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Cefuroximă Swyssi trebuie administrat prin injecție intravenoasă cu durata de 3 - 5 minute direct în venă, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 de minute sau prin injecție intramusculară profundă.

Injecțiile intramusculare trebuie injectate bine în masa unui mușchi relativ mare al corpului și nu trebuie injectat mai mult de 750 mg într-un singur loc de administrare. Pentru instrucțiuni referitoare la reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la cefuroximă, alte cefalosporine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu, reacții anafilactice) la orice alt tip de medicament antibacterian betalactamic (peniciline, monobactami și carbapeneme).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Ca și în cazul tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și uneori letale. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au progresat la sindromul Kounis (arteriospasm coronarian acut alergic care poate avea ca rezultat un infarct miocardic, vezi pct. 4.8). În cazul reacțiilor severe de hipersensibilitate,

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. Cefuroxime trebuie administrată cu precauție la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate nonsevere la alte antibiotice betalactamice.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv: sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, în asociere cu tratamentul cu cefuroximă; (vezi pct. 4.8).

În momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent pentru reacții adverse cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea cefuroximei trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, NET sau RMESS la utilizarea cefuroximei, tratamentul cu cefuroximă nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment.

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 pct 4.2).

Dezvoltarea microorganismelor non-susceptibile la tratament

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

Cazuri de colită pseudomembranoasă asociată antibioterapiei au fost raportate în cazul tratamentului cu cefuroximă și aceasta poate avea grade diferite de severitate, de la ușoară până la forme care pot pune viața în pericol. Acest diagnostic trebuie avut în vedere la pacienții cu diaree apărută în timpul sau după administrarea de cefuroximă (vezi 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.

Utilizarea intracamerală și afectările oculare

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

Infecții intra-abdominale

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

Interferență cu investigațiile diagnostice

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

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

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

Informații importante despre excipienți

Acest medicament conține 81,2 mg (3,53 mmol) de sodiu per flacon, echivalentul a 4 % din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 nefrotoxic și diuretice de ansă

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

Alte interacțiuni

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

Utilizarea

concomitentă cu 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 pct 5.3). Cefuroximă Swyssi 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 cefuroximei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza reacțiilor adverse cunoscute, este puțin probabil că cefuroxima să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

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

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

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

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

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 cardiace</u>			sindrom Kounis
<u>Tulburări gastrointestinale</u>		tulburări gastrointestinale	colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere tranzitorie a bilirubinemiei	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupție cutanată tranzitorie, urticarie și prurit	eritem polimorf, necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson, Angioedem, Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>			creștere a creatininemiei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale azotului ureic și reducere a clearanceului creatininei (vezi pct. 4.4)
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	reații la locul administrării injectiei, 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.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Mecanism de rezistență

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

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

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

Valori critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Microbiene (EUCAST) pentru cefuroximă și sunt listate la:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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> (meticilino-sensibil) * <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Microorganisme în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupul viridans)

<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Citrobacter</i> spp. altele decât <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. altele decât <i>K. aerogenes</i> și <i>E. Cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. altele decât <i>P. penneri</i> și <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.
Microorganisme cu rezistență inerentă
<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>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratiamarcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Clostridioides 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 $\mu\text{g/ml}$ pentru o doză de 750 mg și între 33 și 40 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv de 100 $\mu\text{g/ml}$.

După administrarea i.m. și i.v., se pare că ASC și C_{max} cresc liniar o dată cu creșterea dozei, în intervalul de doze unice terapeutice cuprinse între 250 și 1000 mg. Nu s-a evidențiat acumularea cefuroximei în probele de ser prelevate de la voluntari sănătoși după administrarea intravenoasă repetată a unor doze de 1500 mg la interval de 8 ore.

Distribuție

S-a constatat că legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 33 - 50%, în funcție de metoda folosită. Volumul mediu de distribuție variază între 9,3 - 15,8 l/1,73 m^2 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 m^2 după administrarea i.m. sau i.v., în intervalul de doze terapeutice cuprinse între 250 - 1000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

S-a demonstrat că timpul de înjumătățire plasmatică a cefuroximei este semnificativ prelungit la nou-născuți, în funcție de 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 pct. 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 inhibitoare (CMI) a cefuroximei pentru speciile țintă selectate (%T>CMI).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea; cu toate acestea, dovezile existente nu indică potențial carcinogen.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Cefuroxima nu se va amesteca în aceeași seringă cu antibiotice aminoglicozide.

Nu se recomandă diluarea cefuroximei sodice cu bicarbonat de sodiu injectabil 2,74% m/v. Cu toate acestea, dacă este necesar, pacienților cărora li se administrează bicarbonat de sodiu în perfuzie, li se poate administra cefuroximă sodică printr-un tub al setului de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 3 ani

Soluția reconstituită

Stabilitatea fizico-chimică la utilizarea produsului reconstituit și ulterior diluării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de depozitare înainte de utilizare și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu vor fi mai lungi de 24 de ore la 2-8°C cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea (etc) a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

De unică folosință. Aruncați orice conținut rămas după utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cefuroximă Swyssi 1,5 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este disponibilă în flacoane din sticlă transparentă, incoloră, de tip III, a câte 15 ml, închise cu dop de cauciuc din bromobutil și capsă de aluminiu.

Flacoanele sunt disponibile în ambalaje de 1, 5, 10, 25, 50, 60 sau 100 de flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

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>Calea de administrare</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cantitatea de apă care trebuie adăugată (ml)</u>	<u>Concentrația aproximativă a cefuroximei (mg/ml)**</u>

1.5 g	intramuscular	suspensie	6 ml	216
	intravenos în bolus	soluție	Minimum 15ml	94
	perfuzie intravenoasă	soluție	15 ml*	94

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

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

Soluția reconstituită este de culoare galben deschis până la chihlimbar. Suspensia reconstituită este de culoare albă până la galben deschis.

Compatibilitate

Cefuroxima sodică este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile. Își va menține potența timp de până la 24 ore, la 2 to 8°C în:

- Clorură de sodiu 0,9% m/v
- Glucoză 5%
- Clorura de sodiu 0,9 % + Glucoză 5 % Clorură de sodiu 0,45 % + Glucoză 5 % Glucoză 10 %

Soluție Ringer Soluție Ringer Lactat

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swyssi AG
15 Lyoner Strasse
60528 Frankfurt am Main
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

XXXX/2025/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025