

Certificat de înregistrare al medicamentului – nr. 21286 din 25.11.2014
 nr. 21285 din 25.11.2014
 Modificare din 10.12.2015 la anexa 1

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinnat 125 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml suspensie reconstituită conțin cefuroximă 125 mg sub formă de cefuroximă axetil 150 mg.

Excipienți: zahăr 3062 mg, aspartam (E 951) pentru 5 ml suspensie reconstituită
 Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.

Granule care curg ușor, de culoare albă până la aproape albă. Suspensie reconstituită de culoare albă până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Tabelul 1. *Adulți, adolescenți și copii (cu greutate >40 kg)*

Indicația clinică	Doze
Amigdalite și faringite acute, sinuzită bacteriană acută	250 mg de două ori pe zi
Otită medie acută	500 mg de două ori pe zi
Exacerbări acute ale bronșitei cronice	500 mg de două ori pe zi
Cistită	250 mg de două ori pe zi
Pielonefrită	250 mg de două ori pe zi
Infecții necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi	250 mg de două ori pe zi

Boala Lyme	500 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile (între 10 și 21 de zile)
------------	--

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

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

Nu există experiență cu privire la utilizarea Zinnat la copii cu vârsta sub 3 luni. Comprimatele care conțin cefuroximă axetil și granulele pentru suspensie orală care conțin cefuroximă axetil nu sunt bioechivalente și nu sunt intersanjabile pe baza unui calcul miligram-per-miligram (vezi punctul 5.2).

La sugari (începând cu vârsta de 3 luni) și copii cu greutatea mai mică de 40 kg, este de preferat ca ajustarea dozei să fie făcută în funcție de greutate sau vârstă.

Doza la sugari și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 18 ani este de 10 mg/kg de două ori pe zi în cazul majorității infecțiilor, până la o doză maximă de 250 mg pe zi. În otita medie sau în infecțiile mai severe, doza recomandată este de 15 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 500 mg pe zi.

Următoarele două tabele, prezentate în funcție de categoria de vârstă, reprezintă recomandări orientative pentru administrare simplificată, de exemplu cu ajutorul lingurițelor dozatoare (5 ml) pentru suspensia multi-doză de 125 mg/5 ml dacă sunt disponibile.

Tabelul 3. 10 mg/kg pentru tratamentul majorității infecțiilor

Vârsta	Doză (mg) de două ori pe zi	Volum per doză (ml)		Numărul de plicuri per doză	
		125 mg	250 mg	125 mg	250 mg
3 - 6 luni	40 până la 60	2,5	-	-	-
6 luni - 2 ani	60 până la 120	2,5 până la 5	-	-	-
2 - 18 ani	125	5	2,5	1	-

Tabelul 4. 15 mg/kg pentru tratamentul otitei medii și al infecțiilor mai severe

Vârsta	Doză (mg) de două ori pe zi	Volum per doză (ml)		Numărul de plicuri per doză	
		125 mg	250 mg	125 mg	250 mg
3 - 6 luni	60 până la 90	2,5	-	-	-
6 luni - 2 ani	90 până la 180	5 până la 7,5	2,5	1 (125 mg)	-
2 - 18 ani	180 până la 250	7,5 până la 10	2,5 până la 5	2 (250 mg)	1 (250 mg)

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea cefuroximei axetil nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală. Cefuroxima este excretată în principal de către rinichi. La pacienții cu insuficiență renală semnificativă se recomandă reducerea dozei de cefuroximă, pentru a compensa excreția mai lentă. Dializa elimină eficient cefuroxima.

Tabelul 5. Doze de Zinnat recomandate la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	T_{1/2}(ore)	Doza recomandată
>30 ml/min/1,73 m ²	1,4-2,4	nu este necesară ajustarea dozei (doza standard de 125 mg - 500 mg administrată de două ori pe zi)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	doza individuală standard administrată la interval de 24 de ore
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	doza individuală standard administrată la interval de 48 de ore
Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă	2 - 4	trebuie administrată o doză individuală standard suplimentară, la finalul fiecărei ședințe de dializă

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare Administrare orală

Pentru a asigura absorbția optimă, suspensia care conține cefuroximă axetil trebuie administrată împreună cu alimente.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi punctul 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefuroximă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la antibiotice din clasa cefalosporinelor. Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu, reacții anafilactice) la orice tip de medicament antibacterian betalactamic (peniciline, monobactami și carbapenemi).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Se recomandă precauție specială la pacienții care au prezentat reacții alergice la

peniciline sau la alte antibiotice beta-lactamice, deoarece există risc de sensibilitate încrucișată. Similar celorlalte antibiotice beta-lactamice, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate severe, ocazional letale. În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate severe, tratamentul cu cefuroximă trebuie întrerupt imediat și trebuie aplicate măsurile de urgență adecvate.

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

Reacție Jarisch-Herxheimer

Reacția Jarisch-Herxheimer a fost observată după tratamentul cu cefuroximă axetil pentru boala Lyme. Aceasta este rezultatul direct al activității bactericide a cefuroximei axetil asupra bacteriei care cauzează boala Lyme, spirocheta *Borrelia burgdorferi*. Pacienților trebuie să li ofere asigurări că această reacție este o consecință frecventă și, de regulă, auto-limitantă a terapiei cu antibiotice în boala Lyme (vezi punctul 4.8).

Dezvoltarea microorganismelor non-susceptibile la tratament

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

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

Interferența cu investigațiile diagnostice

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

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

Informații importante despre excipienți

Trebuie să se țină cont de cantitatea de zahăr din compoziția suspensiei și a granulelor care conțin cefuroximă axetil în cazul pacienților cu diabet zaharat și să se asigure recomandări adecvate.

Granulele pentru suspensie orală 125 mg/5 ml conțin zahăr 3 g per doză de 5 ml. Deoarece conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Suspensia de cefuroximă axetil conține și aspartam care este sursă de fenilalanină și de aceea poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilketonurie. De aceea trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu fenilketonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele care reduc aciditatea gastrică pot determina reducerea biodisponibilității cefuroximei axetil, comparativ cu perioada de repaus alimentar, și

tind să anuleze efectul de absorbție postprandială crescută.

Cefuroxima axetil poate avea efecte asupra microflorei intestinale, determinând reabsorbție scăzută a estrogenului și eficacitate redusă a contraceptivelor orale combinate.

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

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 efecte nocive în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară sau fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală. Zinnat trebuie prescris la femeile gravide numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

Alăptarea

Cefuroxima se excretă în cantități mici în laptele uman. Nu se așteaptă să apară reacții adverse în cazul administrării dozelor terapeutice, deși nu se poate exclude riscul de apariție a diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor. Este posibil să fie necesară întreruperea alăptării din cauza acestor efecte. Trebuie avută în vedere posibilitatea sensibilizării. Cefuroxima trebuie administrată în timpul alăptării numai după ce medicul curant evaluează raportul beneficiu/risc.

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra 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, deoarece acest medicament poate provoca amețeli, pacienții trebuie avertizați să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt dezvoltarea excesivă a microorganismelor de tip *Candida*, eozinofilia, cefaleea, amețelile, tulburările gastro-intestinale și creșterea tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice.

Categoriile de frecvență alocate reacțiilor adverse prezentate în continuare reprezintă estimări, deoarece pentru majoritatea reacțiilor (de exemplu, cele provenite din studiile controlate placebo) nu sunt disponibile date adecvate pentru calcularea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse asociate cefuroximei axetil poate varia în funcție de indicația clinică.

Datele provenite din studiile clinice ample au fost utilizate pentru a determina frecvența reacțiilor adverse de la foarte frecvente la rare. Frecvențele alocate celorlalte reacții adverse rămase (cele cu frecvență <1/10000) au fost determinate în principal folosind date provenite din experiența de după punerea pe piață și se referă mai degrabă la rata de raportare decât la frecvența reală. Nu au fost disponibile date din studiile clinice controlate placebo. În cazul în care incidența a fost calculată folosind date provenite din studii clinice, acestea s-au bazat pe date corelate cu

terapia medicamentoasă (evaluate de investigator). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse asociate tratamentului, indiferent de grad, sunt enumerate în continuare conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și în funcție de frecvență și de grad de severitate. Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente > 1/10; frecvente > 1/100 și < 1/10, mai puțin frecvente > 1/1000 și < 1/100; rare > 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
Infecții și infestări	dezvoltare excesivă a microorganismelor de tip <i>Candida</i>		dezvoltare excesivă a <i>Clostridium difficile</i>
Tulburări hematologice și limfatice	eozinofilie	pozitivare a testului Coombs, trombocitopenie, leucopenie (uneori severă)	anemie hemolitică ¹
Tulburări ale sistemului imunitar			febră indusă de administrarea medicamentului, boala serului, anafilaxie, reacție Jarisch-Herxheimer
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli		
Tulburări gastro-intestinale	diaree, greață, durere abdominală	vărsături	colită pseudomembranoasă
Tulburări hepatobiliare	creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice		icter (predominant colestatic), hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie	urticarie, prurit, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (necroliză exantematică) (vezi <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>), angbedem

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, de regulă reversibile.

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: <http://www.amed.md>

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate induce sechele neurologice, incluzând encefalopatie, convulsii și comă. Simptomele supradozajului pot apărea în cazul în care nu se reduce adecvat doza la pacienții cu insuficiență renală (vezi punctele 4.2 și 4.4). Concentrațiile 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 axetil este hidrolizată de esteraze la antibioticul activ, cefuroximă. Cefuroxima inhibă sinteza peretelui bacterian, după legarea de proteinele de legare a penicilinei (PLP). Astfel se întrerupe biosinteza peretelui celular (de 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;
- afinitate 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 axetil

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

Microorganism	Valori critice (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	<8	>8
<i>Staphylococcus</i> spp	Referința ³	Referința ³
<i>Streptococcus</i> A,B,C și G	Referința ⁴	Referința ⁴

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	<0,125	>1
Valori critice nespecifice ¹	DI ²	DI ³

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 Doar ITU necomplicate (cistită) (vezi pct.4.1).

³ Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității la metilicină, cu excepția ceftazidimei, cefiximului 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 Dovezi insuficiente (DI) cu privire la faptul că speciile respective sunt o țintă adecvată pentru terapia cu medicamentul respectiv. Se poate raporta o CIM pentru care există comentarii, însă nu și clasificare S sau R. S=sensibil, R=rezistent.

Sensibilitatea microorganismelor

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și de timp pentru speciile selectate și 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 pune sub semnul întrebării oportunitatea utilizării cefuroximei axetil, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

De regulă, cefuroxima este activă *in vitro* împotriva următoarelor tipuri de microorganisme.

Specii frecvent sensibile

Microorganisme aerobe Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* (meticilino-sensibil)*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*.

Microorganisme aerobe Gram-negative: *Haemophilus influenza*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella catarrhalis*.

Spirochete: *Borrelia burgdorferi*.

Microorganisme în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă

Microorganisme aerobe Gram-pozitive: *Streptococcus pneumoniae*.

Microorganisme aerobe Gram-negative: *Citrobacter freundii*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; *Proteus* spp. (altele cu excepția *P. vulgaris*); *Providencia* spp.

Microorganisme anaerobe Gram-pozitive: *Peptostreptococcus* spp.; *Propionibacterium* spp.

Microorganisme anaerobe Gram-negative: *Fusobacterium* spp.; *Bacteroides* spp.

Microorganisme cu rezistență inerentă

Microorganisme aerobe Gram-pozitive: *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*.

Microorganisme aerobe Gram- negative: *Acinetobacter* spp.; *Campylobacter* spp.; *Morganella morganii*; *Proteus vulgaris*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*.

Microorganisme anaerobe Gram-negativ: *Bacteroides fragilis*.

Altele: *Chlamydia* spp.; *Mycoplasma* spp.; *Legionella* spp.

* Toate speciile de *S. Aureus* metilicilino - rezistente sunt rezistente și la cefuroximă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, cefuroxima axetil este absorbită din tractul gastrointestinal și hidrolizată rapid la nivelul mucoasei intestinale și sângelui, eliberând cefuroximă în circulație. Administrarea imediat după masă permite absorbția optimă.

După administrarea de cefuroximă axetil sub formă de comprimate, concentrațiile plasmatice maxime (2,9 ug/ml pentru o doză de 125 mg, 4,4 ug/ml pentru o doză de 250 mg, 7,7 ug/ml pentru o doză de 500 mg și 13,6 ug/ml pentru o doză de 1000 mg) se obțin la aproximativ 2,4 ore după administrarea împreună cu alimente. Rata de absorbție a cefuroximei administrate sub formă de suspensie este redusă, comparativ cu administrarea sub formă de comprimate, ducând la obținerea unor valori mai mici ale concentrațiilor plasmatice maxime, după o perioadă mai mare de timp de la administrare și la reducerea biodisponibilității sistemice (reducere de 4 - 17%). Suspensia orală care conține cefuroximă axetil nu a fost bioechivalentă cu comprimatele care conțin cefuroximă axetil în cazul testelor efectuate la adulți sănătoși și, de aceea, aceste forme farmaceutice nu sunt intersanjabile pe baza unui calcul miligram-per-miligram (vezi punctul 4.2). Farmacocinetica cefuroximei este liniară în intervalul de doze terapeutice administrate oral cuprinse între 125 și 1000 mg. Nu s-a produs acumularea cefuroximei după administrarea orală de doze repetate cuprinse între 250 și 500 mg.

Distribuție

S-a constatat că legarea de proteine plasmatice se face în proporție de 33 - 50%, în funcție de metoda folosită. După administrarea unei doze unice de cefuroximă axetil 500 mg sub formă de comprimate, la 12 voluntari sănătoși, volumul de distribuție observat a fost de 50 l (CV%=28%). Concentrații ale cefuroximei mai mari decât valorile inhibitorii minime pentru microorganismele patogene frecvent întâlnite pot fi obținute în țesuturile de la nivelul amigdalelor, sinusurilor, în mucoasa bronșică, os, lichid pleural, lichid articular, lichid sinovial, lichid interstițial, bilă, spută și în umoarea apoasă. Cefuroxima traversează bariera hematoencefalică în cazul inflamației meningelui.

Metabolizare

Cefuroxima nu este metabolizată.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este cuprins între 1 și 1,5 ore. Cefuroxima este excretată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Clearance-ul renal este cuprins în intervalul 125 - 148 ml/min/1,73 m².

Sex

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește farmacocinetica cefuroximei între bărbați și femei.

Vârstnici

Nu este necesară precauție specială la pacienții vârstnici cu funcție renală normală pentru doze care nu depășesc doza maximă uzuală de 1 g pe zi. Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de reducere a funcției renale; de aceea, doza trebuie ajustată în

conformitate cu funcția renală la pacienții vârstnici (vezi punctul 4.2).

Copii și adolescenți

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

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat 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

Acid stearic

Zahăr

Aroma Tutti frutti 51880/AP 05: 51*

Acesulfam potasic (E 950)

Aspartam (E 951)

Povidonă K30

Gumă xantan

**Conține:* substanțe aromatizante identice cu substanțele naturale, preparate de aromatizare, maltodextrină, propilenglicol (E 1520), alfa-tocoferol (E 307).

6.2 Incompatibilități

Nu sunt cunoscute.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Pentru suspensia reconstituită

A se utiliza în maxim 10 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate și lumină.

Pentru suspensia reconstituită

A se păstra la 2-8°C (la frigider).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu :

- un flacon din sticlă brună, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și membrană de sigilare, conținând granule pentru 50 ml sau 100ml suspensie orală.
- o măsură dozatoare (gradată la 20 ml sau 37 ml), pentru măsurarea volumului de solvent (apă fiartă și răcită) folosit la prepararea suspensiei
- o linguriță dozatoare a 5 ml, pentru administrarea suspensiei reconstituite.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Instrucțiuni pentru reconstituire/administrare

Flaconul trebuie agitat cu putere înainte de administrarea medicamentului.

Suspensia reconstituită trebuie păstrată la frigider, între 2 și 8°C, timp de maxim 10 zile.

Dacă se dorește, suspensia Zinnat din flacoanele multidoză poate fi diluată în sucuri reci de fructe, în băuturi pe bază de lapte și trebuie administrată imediat.

Instrucțiuni pentru reconstituirea suspensiei în flacoanele multidoză

1. Se agită flaconul pentru a dispersa granulele. Se scoate capacul și se desprinde folia termosudată. În cazul în care această folie este deteriorată sau lipsește, medicamentul trebuie returnat farmacistului.
2. Se adăugă cantitatea totală de apă în flacon conform indicațiilor de pe etichetă sau așa cum este marcat pe paharul dozator (dacă este furnizat). Se pune la loc capacul.
3. Se răstoarnă flaconul și se agită cu putere (timp de minimum 15 secunde), conform indicațiilor de mai jos.
4. Se poziționează flaconul vertical și se agită cu putere.
5. Se introduce imediat la frigider, la temperaturi între 2 și 8°C.
6. Dacă se utilizează o seringă dozatoare, suspensia reconstituită va fi lăsată în repaus timp de o oră înainte de administrarea primei doze.

Instrucțiuni pentru utilizarea seringii dozatoare (dacă este furnizată în ambalaj)

1. Se scoate capacul flaconului și se introduce dispozitivul format din seringă și guler în gâtul flaconului. Se apasă până la capăt, adică până când gulerul se fixează la nivelul gâtului flaconului și nu se mai mișcă. Se răstoarnă flaconul împreună cu seringă.
2. Se trage pistonul în interiorul seringii până când marginea corpului seringii este aliniată cu semnul de pe piston corespunzător dozei necesare.
- 2 Se aduc în poziție verticală flaconul și seringă. Ținând seringă și pistonul cu mâna pentru a asigura că acesta din urmă rămâne nemișcat, se scoate seringă din flacon, lăsând gulerul din plastic la nivelul gâtului flaconului.
4. Pacientul trebuie să stea în șezut; se introduce vârful seringii în cavitatea bucală a pacientului, orientat spre obraz.
5. Se apasă încet pistonul seringii, pentru a elibera lent medicamentul și pentru a evita

încercarea. A NU se apăsa rapid pistonul.

6. După administrarea dozei, se pune la loc capacul flaconului, fără a scoate gulerul din plastic. Seringa se dezassemblează și se spală bine cu apă potabilă curată. Se lasă pistonul și corpul seringii să se usuce la aer.

Suspensia sau granulele reconstituite nu trebuie amestecate cu lichide fierbinți.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Glaxo Wellcome UK Limited

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

Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului Certificatului de Înregistrare:

Reprezentanța firmei engleze *GlaxoSmithKline Exp Ltd* în Republica Moldova

Tel: 373-22-234-717

8. NUMERELE CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

21286

21285

9. DATA AUTORIZĂRII

25.11.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2015.

Pentru a afla informații suplimentare despre produs ori/și a raporta o reacție adversă sau plîngere la calitatea produsului adresați-vă la Biroul Reprezentativ al companiei GlaxoSmithKline Exp.Ltd în R.Moldova, mun.Chișinău, str.A.Pușkin 60/2, tel/fax 373 22 23 47 17, 373 22 23 47 16

Informație pentru lucrători medicali și farmaciști.

MOL/CFA/0002/16/11.08.2016