

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONACEF 750 mg polvere per soluzione iniettabile

MONACEF 1500mg polvere per soluzione per infusione

MONACEF 2000 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MONACEF 750 mg polvere per soluzione iniettabile

Un flacone contiene: **cefuroxima** sodica 789 mg pari a **cefuroxima** 750 mg

MONACEF 1500mg polvere per soluzione per infusione

Un flacone contiene: **cefuroxima** sodica 1,578 g pari a **cefuroxima** 1500 mg

MONACEF 2000 mg polvere per soluzione per infusione

Un flacone contiene: **cefuroxima** sodica 2,104 g pari a **cefuroxima** 2000 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

<u>Monacef dosaggio</u>	<u>Quantità di sodio per flacone</u>
750 mg	42 mg
1500mg	83 mg
2000 mg	111 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

750 mg, Polvere per soluzione iniettabile

1500 mg, 2000 mg Polvere per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 1. Adulti e bambini \geq 40 kg

Indicazione	Dosaggio
Polmonite acquisita in comunità e riacutizzazioni	750 mg ogni 8 ore (per via endovenosa o

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

Tabella 2. Bambini < 40 kg

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

Insufficienza renale

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

Tabella 3. Dosi raccomandate di Monacef nell'insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

Monacef deve essere somministrato per iniezione endovenosa per un periodo da 3 a 5 minuti direttamente in vena o attraverso un tubo per gocciolamento o per infusione per un periodo da 30 a 60 minuti o per iniezione intramuscolare profonda.

Le iniezioni intramuscolari devono essere somministrate ben all'interno della massa di un muscolo relativamente grande e non devono essere iniettati più di 750 mg in un singolo sito di iniezione. Per dosi maggiori di 1,5 g deve essere utilizzata la somministrazione endovenosa.

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

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con nota ipersensibilità agli antibiotici della classe delle cefalosporine.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Come con tutti gli antibiotici beta-lattamici sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali. Sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità che sono progredite fino alla sindrome di Kounis (arteriospasma coronarico acuto di natura allergica che può provocare infarto del miocardio, vedere paragrafo 4.8). In caso di gravi reazioni di ipersensibilità il trattamento con cefuroxima deve essere sospeso immediatamente e devono essere intraprese misure d'emergenza adeguate.

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

Reazioni avverse cutanee severe (SCARs)

In associazione al trattamento con cefuroxima sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe che includono: sindrome di Steven-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), necrosi epidermica tossica (Toxic epidermal necrolysis, TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), che possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8).

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e devono essere attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, cefuroxima deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di cefuroxima ha sviluppato una grave reazione come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con cefuroxima nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

Trattamento concomitante con diuretici potenti o aminoglicosidi

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

Sovra crescita di microrganismi non sensibili

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

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

Uso intracamerale e disturbi dell'occhio

Monacef non è disponibile in una formulazione per uso intracamerale. Casi singoli e gruppi di gravi reazioni avverse oculari sono stati segnalati a seguito dell'impiego intracamerale non autorizzato di cefuroxima sodica da flaconcini autorizzati per la somministrazione endovenosa/intramuscolare. Tali reazioni comprendevano edema maculare, edema della retina, distacco della retina, tossicità della retina, compromissione della vista, riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, opacità della cornea ed edema della cornea.

Infezioni intra-addominali

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

Interferenza con i test diagnostici

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

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

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

Informazioni importanti sugli eccipienti:

Sodio:

750 mg

Questo medicinale contiene 42 mg di sodio per flacone, equivalente a 2,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

1500mg

Questo medicinale contiene 83 mg di sodio per flacone, equivalente a 4,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

2000mg

Questo medicinale contiene 111 mg di sodio per flacone, equivalente a 5,55% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

Farmaci potenzialmente nefrotossici e diuretici dell'ansa

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

Altre interazioni

Determinazione dei livelli di glucosio sangue/plasma: fare riferimento al paragrafo 4.4. L'uso concomitante con anticoagulanti orali può dar luogo all'aumento dell'International Normalized Ratio (INR).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse di seguito riportate sono delle stime, dal momento che per la maggior parte delle reazioni i dati idonei per calcolare l'incidenza non sono disponibili.

Inoltre l'incidenza delle reazioni avverse associate alla cefuroxima sodica può variare a seconda dell'indicazione.

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

Le reazioni avverse correlate al trattamento, di tutti i gradi, sono elencate di seguito secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi, per frequenza e livello di gravità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$ a $<1/10$; non comune $\geq 1/1000$ a $<1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$; molto raro $<1/10.000$ e non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni			sovracrescita di <i>Candida</i> , sovracrescita di <i>Clostridium difficile</i>
Patologie cardiache			Sindrome di Kounis
Patologie del sistema	neutropenia, eosinofilia,	leucopenia, positività al	trombocitopenia, anemia

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Meccanismo di resistenza

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

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

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

Breakpoints della cefuroxima sodica

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

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

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

² Breakpoint si riferisce ad una dose di 1.5 g x 3 e solo a *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella spp*.

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

⁴ La sensibilità degli streptococchi del gruppo A, B, C e G alle cefalosporine è dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina.

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

Sensibilità microbiologica

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

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

Specie comunemente sensibili
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) £ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Microrganismi per i quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans group)
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Citrobacter</i> spp. Non comprendente <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. Non comprendente <i>E. aerogenes</i> e <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp non comprende <i>P.penneri</i> e <i>P.vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Flusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enretobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium difficile</i>

Anaerobi Gram-negativi: <i>Bacteroides fragilis</i>
Altri: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La cefuroxima non viene metabolizzata.

Eliminazione

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

Speciali popolazioni di pazienti

Sesso

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere non ricostituita
18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato al riparo della luce.

Deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

Se non utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione dopo ricostituzione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Le soluzioni e le sospensioni ricostituite possono presentare una intensificazione della colorazione durante la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MONACEF è confezionato in flaconi di vetro incolore tipo III con tappo di gomma butilica e capsula di alluminio.

MONACEF 750mg polvere per soluzione iniettabile

- 1 o 100 flaconi da 750mg

MONACEF 1,5g polvere per soluzione per infusione

- 1 o 100 flaconi da 1,5g

MONACEF 2g polvere per soluzione per infusione

- 1 flacone da 2g

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

Compatibilità

1,5 g di cefuroxima sodica ricostituita con 15 ml di acqua per preparazioni iniettabili può essere aggiunta ad una soluzione iniettabile di metronidazolo (500 mg/100 ml).

1,5 g di cefuroxima sodica è compatibile con azlocillina 1 g (in 15 ml) o 5 g (in 50 ml).

Cefuroxima sodica (5 mg/ml) può essere usata in soluzione iniettabile di xilitolo 5% w/v o 10% w/v.

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

Cefuroxima sodica è compatibile con i seguenti liquidi infusionali:

Sodio cloruro 0,9% w/v per preparazioni iniettabili BP

Destrosio 5% per preparazioni iniettabili BP

Sodio cloruro 0,18% w/v più Destrosio 4% per preparazioni iniettabili BP

Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili

Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,45% per preparazioni iniettabili

Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,225% per preparazioni iniettabili

Destrosio 10% per preparazioni iniettabili

Soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili USP

Sodio lattato M/6 per preparazioni iniettabili

Composto sodio lattato per preparazioni iniettabili BP (soluzione di Hartmann)

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

Cefuroxima sodica è anche risultata essere compatibile quando miscelata in infusione endovenosa con:

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ESSETI FARMACEUTICI S.r.l. Via R. De Cesare, 7 - 80132 Napoli

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

MONACEF 750mg polvere per soluzione iniettabile -1 flacone 750mg: AIC n.041481019

MONACEF 750mg polvere per soluzione iniettabile -100 flaconi 750mg: AIC n.041481021

MONACEF 1500 mg polvere per soluzione per infusione -1 flacone 1500 mg: AIC n.041481033

MONACEF 1500 mg polvere per soluzione per infusione -100 flaconi 1500 mg: AIC n.041481045

MONACEF 2000 mg polvere per soluzione per infusione - 1 flacone 2000 mg: AIC n.041481058

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene: cefuroxima sodica 1,052 g pari a cefuroxima 1,000 g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

<u>Monacef dosaggio</u>	<u>Quantità di sodio per flaconcino</u>
1 g	56 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 1. Adulti e bambini ≥ 40 kg

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

Tabella 2. Bambini < 40 kg

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

Insufficienza renale

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

Tabella 3. Dosi raccomandate di Monacef nell'insufficienza renale

Clearance della creatinina	T_{1/2} (ore)	Dose (mg)
>20 ml/min/1,73 m ²	1,7 - 2,6	Non è necessario ridurre la dose standard (da 750 mg a 1,5 g tre volte al giorno)
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3 - 6,5	750 mg due volte al giorno
<10 ml/min/1,73 m ²	14,8 - 22,3	750 mg una volta al giorno
Pazienti in emodialisi	3,75	Un'ulteriore dose di 750 mg deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare alla fine di ogni dialisi; in aggiunta all'uso parenterale, la cefuroxima sodica può essere incorporata all'interno del fluido per dialisi peritoneale (generalmente 250 mg ogni 2 litri di fluido per dialisi)
Pazienti con insufficienza renale in emodialisi arterovenosa continua (<i>continuous arteriovenous haemodialysis - CAVH</i>) o emofiltrazione ad alto flusso (<i>high-flux - HF</i>) in unità di terapia intensiva	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg due volte al giorno. Per l'emofiltrazione a basso flusso seguire la dose raccomandata in base alla funzione renale compromessa.

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

Monacef deve essere somministrato per iniezione endovenosa per un periodo da 3 a 5 minuti direttamente in vena o attraverso un tubo per gocciolamento o per infusione per un periodo da 30 a 60 minuti o per iniezione intramuscolare profonda.

Le iniezioni intramuscolari devono essere somministrate ben all'interno della massa di un muscolo relativamente grande e non devono essere iniettati più di 750 mg in un singolo sito di iniezione. Per dosi maggiori di 1,5 g deve essere utilizzata la somministrazione endovenosa.

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

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con nota ipersensibilità agli antibiotici della classe delle cefalosporine.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Come con tutti gli antibiotici beta-lattamici sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali. Sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità che sono progredite fino alla sindrome di Kounis (arteriospasma coronarico acuto di natura allergica che può provocare infarto del miocardio, vedere paragrafo 4.8). In caso di gravi reazioni di ipersensibilità il trattamento con cefuroxima deve essere sospeso immediatamente e devono essere intraprese misure d'emergenza adeguate.

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

Reazioni avverse cutanee severe (SCARs)

In associazione al trattamento con cefuroxima sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe che includono: sindrome di Steven-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), necrosi epidermica tossica (Toxic epidermal necrolysis, TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), che possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8).

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e devono essere attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, cefuroxima deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di cefuroxima ha sviluppato una grave reazione come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con cefuroxima nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

Trattamento concomitante con diuretici potenti o aminoglicosidi

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

Sovra crescita di microrganismi non sensibili

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

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

Uso intracamerale e disturbi dell'occhio

Monacef non è disponibile in una formulazione per uso intracamerale. Casi singoli e gruppi di gravi reazioni avverse oculari sono stati segnalati a seguito dell'impiego intracamerale non autorizzato di cefuroxima sodica da flaconcini autorizzati per la somministrazione endovenosa/intramuscolare. Tali reazioni comprendevano edema maculare, edema della retina, distacco della retina, tossicità della retina, compromissione della vista, riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, opacità della cornea ed edema della cornea.

Infezioni intra-addominali

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

Interferenza con i test diagnostici

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

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

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

Informazioni importanti sugli eccipienti:

Sodio:

1 g

Questo medicinale contiene 56 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 2,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Farmaci potenzialmente nefrotossici e diuretici dell'ansa

Trattamenti con cefalosporine ad alte dosi devono essere considerati con cautela nei pazienti che stanno assumendo diuretici ad alta intensità d'azione (come la furosemide) o preparazioni potenzialmente

nefrotossiche (come gli antibiotici aminoglicosidici) poiché non si può escludere compromissione della funzione renale con tali combinazioni.

Altre interazioni

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Le reazioni avverse correlate al trattamento, di tutti i gradi, sono elencate di seguito secondo la classificazione MedRA per sistemi e organi, per frequenza e livello di gravità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune $\geq 1/10$; comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; molto raro $< 1/10.000$ e non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazioni e per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni			sovracrescita di <i>Candida</i> , sovracrescita di <i>Clostridium difficile</i>
Patologie cardiache			Sindrome di Kounis
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, eosinofilia, diminuzione della concentrazione di emoglobina	leucopenia, positività al test di Coombs	trombocitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			febbre da farmaco, nefrite interstiziale, anafilassi, vasculite cutanea
Patologie gastrointestinali		disturbi gastrointestinali	colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	innalzamenti transitori degli enzimi epatici	innalzamenti transitori della bilirubina	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, orticaria e prurito	eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson, edema angioneurotico Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Patologie renali e urinarie			Incrementi della creatinina sierica, incrementi dell'azotemia e diminuzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	reazioni nel sito di iniezione che possono includere dolore e tromboflebite		
<p><i>Descrizione delle reazioni avverse selezionate</i></p> <p>Le cefalosporine come classe tendono ad essere assorbite sulla superficie delle membrane degli eritrociti e reagiscono contro gli anticorpi diretti contro il farmaco tanto da produrre positività al test di Coombs (che può interferire con i test di compatibilità del sangue) e molto raramente anemia emolitica.</p> <p>Sono stati osservati innalzamenti transitori nel siero degli enzimi epatici o della bilirubina che sono generalmente reversibili.</p> <p>Dolore al sito di iniezione intramuscolare è più probabile a dosi più elevate. Tuttavia è improbabile che sia una causa per l'interruzione del trattamento.</p>			

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Meccanismo di resistenza

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

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

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

Breakpoints della cefuroxima sodica

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

Microrganismo	Breakpoints
---------------	-------------

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

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

² *Breakpoint* si riferisce ad una dose di 1.5 g x 3 e solo a *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp.

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

⁴ La sensibilità degli streptococchi del gruppo A, B, C e G alle cefalosporine è dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina.

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

Sensibilità microbiologica

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

Cefuroxima è genericamente attiva contro i seguenti microrganismi *in vitro*.

Specie comunemente sensibili
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) £ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Microrganismi per i quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema

<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans group)
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Citrobacter</i> spp. non comprendente <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. non comprendente <i>E. aerogenes</i> e <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp non comprende <i>P. penneri</i> e <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp
.
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>

Altri:

Chlamydia

spp.

Mycoplasma

spp.

Legionella spp.

£Tutte le specie di *S. aureus* meticillino resistenti sono resistenti a cefuroxima.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

L'AUC e la C_{max} sembrano aumentare in maniera lineare con l'aumentare della dose nell'intervallo della singola dose da 250 a 1000 mg dopo somministrazione IM ed EV. Non è stato evidenziato accumulo di

cefuroxima nel siero di volontari sani dopo somministrazione ripetuta per via endovenosa di dosi di 1500 mg ogni 8 ore.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Cefuroxima non viene metabolizzata.

Eliminazione

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

Speciali popolazioni di pazienti

Sesso

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Insufficienza renale

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

Documento reso disponibile da AIFA il 27/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Insufficienza epatica

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il prodotto in sospensione deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione con il volume indicato di solvente.

Il prodotto in soluzione è stabile per 5 ore se conservato a temperatura inferiore ai 25°C e per 48 ore se conservato a 4°C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, le condizioni di conservazione dopo ricostituzione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non si dovrebbero superare le 24 ore tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni di asepsi controllata e validata.

Il prodotto ricostituito può presentare una intensificazione della colorazione durante la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MONACEF 1 g polvere per soluzione iniettabile è confezionato in flaconcini di vetro incolore tipo III con tappo di gomma butilica e capsula di alluminio.

- 1 o 100 flaconcini da 1 g

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione

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

Aggiunta dei volumi e concentrazioni che possono essere utili qualora siano richieste dosi frazionali				
<u>Tipo di flaconcino</u>	<u>Via di somministrazione e</u>	<u>Stato fisico</u>	<u>Quantità di acqua da aggiungere (ml)</u>	<u>Concentrazione approssimata di cefuroxima (mg/ml)*</u>
1 g polvere per soluzione iniettabile				
1 g	intramuscolare bolo endovenoso	sospensione soluzione	4 ml 10 ml	216 94

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

Una volta ricostituita in acqua la sospensione appare di colore giallo senza segni di precipitazione.

Compatibilità

1,5 g di cefuroxima sodica ricostituita con 15 ml di acqua per preparazioni iniettabili può essere aggiunta ad una soluzione iniettabile di metronidazolo (500 mg/100 ml).

1,5 g di cefuroxima sodica è compatibile con azlocillina 1 g (in 15 ml) o 5 g (in 50 ml).

Cefuroxima sodica (5 mg/ml) può essere usata in soluzione iniettabile di xilitolo 5% w/v o 10% w/v.

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

Cefuroxima sodica è compatibile con i seguenti liquidi infusionali:

Sodio cloruro 0,9% w/v per preparazioni iniettabili BP

Destrosio 5% per preparazioni iniettabili BP

Sodio cloruro 0,18% w/v più Destrosio 4% per preparazioni iniettabili

BP Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili BP

Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,45% per preparazioni iniettabili

Destrosio 5% e Sodio cloruro 0,225% per preparazioni iniettabili

Destrosio 10% per preparazioni iniettabili

Soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili USP

Sodio lattato M/6 per preparazioni iniettabili

Composto sodio lattato per preparazioni iniettabili BP (soluzione di Hartmann)

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Cefuroxima sodica è anche risultata essere compatibile quando miscelata in infusione endovenosa con: Eparina (10 e 50 unità/ml) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9% w/v BP; Cloruro di potassio (10 e 40 mEqL) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9% w/v BP.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ESSETI FARMACEUTICI S.r.l. Via R. De Cesare, 7 - 80132 Napoli

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

041481060 - "1 G Polvere per Soluzione Iniettabile" 1 flaconcino in vetro

041481072 - "1 G Polvere per Soluzione Iniettabile" 100 flaconcini in vetro.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO