

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 750 mg polvere per soluzione iniettabile
CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 750 mg polvere per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene:

Cefuroxima sodica 789 mg
pari a Cefuroxima 750 mg

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione

Un flaconcino contiene:

Cefuroxima sodica 1,578 g
pari a Cefuroxima 1,5 g

<u>CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals</u>	<u>Quantità di sodio per flaconcino</u>
750 mg	42 mg
1,5 g	83 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

750 mg polvere per soluzione iniettabile
Polvere per soluzione iniettabile

1,5 g polvere per soluzione per infusione
Polvere per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

4.1 Indicazioni terapeutiche

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals è indicato per il trattamento delle infezioni di seguito riportate negli adulti e nei bambini compresi i neonati (dalla nascita) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 1. Adulti e bambini ≥ 40 kg

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

Tabella 2. Bambini < 40 kg

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

Insufficienza renale

La cefuroxima viene escreta principalmente dai reni. Pertanto, come con tutti questi antibiotici, nei pazienti con funzione renale marcatamente compromessa si raccomanda che la dose di CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals venga ridotta per compensare la sua escrezione più lenta.

Tabella 3. Dosi raccomandate di CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 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 arteriovenosa continua (<i>continuous arteriovenous haemodialysis</i> - CAVH) o emofiltrazione ad alto flusso (<i>high-flux</i> - HF) in unità di terapia intensiva	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg due volte al giorno. Per l'emofiltrazione a basso flusso seguire la dose raccomandata in base alla funzione renale compromessa.

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals deve essere somministrato per iniezione endovenosa per un periodo da 3 a 5 minuti direttamente in vena o attraverso un tubo per gocciolamento o per infusione per un periodo da 30 a 60 minuti o per iniezione intramuscolare profonda. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con nota ipersensibilità agli antibiotici della classe cefalosporine.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

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

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

Trattamento concomitante con diuretici potenti o aminoglicosidi

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

Sovra crescita di microrganismi non sensibili

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

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

Infezioni intra-addominali

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

Interferenza con i test diagnostici

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

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

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

Uso intracamerale e disturbi dell'occhio

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals non è disponibile in una formulazione per uso intracamerale. Casi singoli e gruppi di gravi reazioni avverse oculari sono stati riportati 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.

Informazioni importanti sugli eccipienti:

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals polvere per soluzione iniettabile e per infusione contiene sodio. Questo deve essere considerato nei pazienti che seguono una dieta per il controllo del sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Farmaci potenzialmente nefrotossici e diuretici dell'ansa

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

Altre interazioni

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono quantità limitate di dati sull'uso della cefuroxima nelle donne in gravidanza. Studi negli animali non hanno evidenziato alcuna tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals deve essere prescritto a donne in gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Le reazioni avverse correlate al trattamento, di tutti i gradi, sono elencate di seguito secondo la classificazione MedRA per sistemi e organi, per frequenza e livello di gravità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune $\geq 1/10$;

comune $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $< 1/10.000$ a $< 1/1.000$;
molto raro $< 1/10.000$ e non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

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

Popolazione pediatrica

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

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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Meccanismo di resistenza

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

1

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

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

Breakpoints della cefuroxima sodica

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

Microrganismo	Breakpoints (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp	Nota ³	Nota ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C e G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1

<i>Streptococcus</i> (altri)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Breakpoints non correlati alla specie ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

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

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

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

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

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

S=Sensibile, R=Resistente.

Sensibilità microbiologica

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

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

Specie comunemente sensibili
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (Gruppo viridans)
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Microrganismi per i quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp (oltre a <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u>

<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Altri:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La cefuroxima non viene metabolizzata.

Eliminazione

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

Speciali popolazioni di pazienti

Sesso

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

E' consigliabile evitare la diluizione della cefuroxima in soluzioni di sodio bicarbonato.
La cefuroxima non va mescolata nello stesso contenitore con antibiotici aminoglicosidici.

6.3 Periodo di validità

Il prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato ha una validità di 18 mesi, conservato a temperature inferiori a 25°C

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato a riparo dalla luce. Deve essere usato immediatamente dopo la ricostruzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals è confezionato in flaconcini di vetro incolore di tipo III con tappo di gomma butilica e capsula di alluminio.

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 750 mg polvere per soluzione iniettabile 50 flaconcini da 750 mg

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 750 mg polvere per soluzione iniettabile 100 flaconcini da 750mg

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino da 1,5 g

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione 50 flaconcini da 1,5 g
CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione 100 flaconcini da 1,5 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione

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

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

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

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

Compatibilità

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

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

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

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

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

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

Destrosio 5% per preparazioni iniettabili BP

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

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

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

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

Destrosio 10% per preparazioni iniettabili

Zucchero invertito 10% in acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di Ringer per preparazioni iniettabili USP

Soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili USP

Sodio lattato M/6 per preparazioni iniettabili

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

K24 Pharmaceuticals S.r.l. - via Generale Orsini 46 - 80132 Napoli

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

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 750 mg polvere per soluzione iniettabile – 50 flaconcini	AIC:033447020
CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 750 mg polvere per soluzione iniettabile – 100 flaconcini	AIC: 033447032
CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino	AIC: 033447044
CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione – 50 flaconcini	AIC: 033447057

CEFUROXIMA K24 Pharmaceuticals 1,5 g polvere per soluzione per infusione – 100
flaconcini AIC: 033447069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE
Luglio 2005/Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco