

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefuroxima Hospira 250 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 263 mg di cefuroxima sodica pari a 250 mg di cefuroxima.

Contiene anche 0,59 mmol (13,56 mg) di sodio per flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile

Polvere amorfa di colore da bianco a giallo pallido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefuroxima sodica è indicata 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).

1

- 2 * Polmonite acquisita in comunità
- 3 * Riacutizzazioni acute di bronchite cronica
- 4 * Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite
- 5 * Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite
- 6 * Infezioni intra-addominali (vedere paragrafo 4.4)
- 7 * 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		

Compromissione 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 questo medicinale venga ridotta per compensare la sua escrezione più lenta.

Tabella 3. Dosi raccomandate di Cefuroxima sodica nella compromissione 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</i> - CAVH) o emofiltrazione ad alto flusso (<i>high-flux</i> - HF) in unità di	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.

terapia intensiva		
-------------------	--	--

Compromissione 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

Questo medicinale 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 al 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 di 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 compromissione 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.

Informazioni importanti sugli eccipienti:

Cefuroxima 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 sugli animali non hanno evidenziato alcuna tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Questo medicinale 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 sull'uso di 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 $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; molto raro $< 1/10.000$ e non nota (non può essere definita sulla base dei 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 e 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 e</u>	reazioni nel sito di iniezione che possono includere dolore e tromboflebite		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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.

Sono stati osservati innalzamenti transitori nel siero degli enzimi epatici o della bilirubina che sono generalmente reversibili.

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.

Popolazione pediatrica

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

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 compromissione 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, cefalosporina 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 a uno o più dei seguenti meccanismi:

- 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.

S̄=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.

Legionella 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 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. 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 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 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.

Compromissione 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.

Compromissione 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-glutamiltanspeptidasi nelle urine dei ratti viene inibita da varie cefalosporine, tuttavia, il livello di inibizione è inferiore con la cefuroxima. Questo può essere significativo per l'interferenza negli esami di laboratorio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Il pH di una soluzione iniettabile di bicarbonato di sodio BP 2,74% w/v influenza considerevolmente il colore delle soluzioni e quindi questo tipo di soluzione non è raccomandato per la diluizione di cefuroxima polvere per soluzione iniettabile. Tuttavia, se necessario, per i pazienti che ricevono iniezioni di bicarbonato di sodio per infusione, cefuroxima polvere per soluzione iniettabile può essere introdotta nel tubo del set predisposto.

Cefuroxima polvere per soluzione iniettabile non deve essere somministrata nella stessa siringa con altri antibiotici aminoglicosidi.

Se la compatibilità col farmaco non è stata dimostrata, l'iniezione deve essere sempre somministrata separatamente.

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

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 2 anni

Dopo ricostituzione: Se preparato in condizioni asettiche, il medicinale ricostituito ha dimostrato una stabilità chimica e fisica per 24 ore se conservato in frigorifero tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e i tempi di conservazioni sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore tra 2°C e 8°C, se ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili o con qualsiasi altra soluzione iniettabile elencata al paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I da 20 ml con tappo grigio di gomma bromobutilica e cappuccio tipo "flip-off".

Dimensione delle confezioni: 1, 5, 10, 25 flaconcini per cartone. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Intramuscolare

Aggiungere 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili a Cefuroxima 250 mg polvere per soluzione iniettabile. Agitare delicatamente fino a ottenere una sospensione opaca.

Endovena

Ricostituire Cefuroxima 250 mg polvere per soluzione iniettabile in 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

I contenuti e le concentrazioni di cefuroxima come sospensione/soluzione sono mostrati nella tabella sottostante:

Cefuroxima per flaconcino (mg)	Via di somministrazione	Volume di solvente da aggiungere (ml)	Volume finale della sospensione/soluzione (ml)	Concentrazione di sospensione/soluzione (mg/ml)
250	i.m.	1	1,2	208
	Bolo e.v.	2	2,2	114

Cefuroxima sodica è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali:

Soluzione iniettabile di glucosio al 5%
Soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%
Sodio cloruro allo 0,18% + glucosio al 4%
Soluzione di Hartman

Solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, subito dopo l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.L.
Via Orazio, 20/22 - 80122 Napoli

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

042316012 - " 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
1 FLACONCINO IN VETRO
042316051 - " 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
5 FLACONCINI IN VETRO
042316063 - " 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
10 FLACONCINI IN VETRO
042316075 - " 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
25 FLACONCINI IN VETRO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefuroxima Hospira 750 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 789 mg di cefuroxima sodica pari a 750 mg di cefuroxima.

Contiene anche 1,77 mmol (40,69 mg) di sodio per flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile

Polvere amorfa di colore da bianco a giallo pallido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefuroxima sodica è indicata 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).

8

9 * Polmonite acquisita in comunità

10 * Riacutizzazioni acute di bronchite cronica

11 * Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite

12 * Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite

13 * Infezioni intra-addominali (vedere paragrafo 4.4)

14 * 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 > 3 settimane e bambini < 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		

Compromissione 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 questo medicinale venga ridotta per compensare la sua escrezione più lenta.

Tabella 3. Dosi raccomandate di Cefuroxima sodica nella compromissione 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</i> - CAVH) o emofiltrazione ad alto flusso (<i>high-</i>	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.

<i>flux</i> - HF) in unità di terapia intensiva		
---	--	--

Compromissione 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

Questo medicinale 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 al 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 di 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 compromissione 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.

Informazioni importanti sugli eccipienti:

Cefuroxima 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 sugli animali non hanno evidenziato alcuna tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Questo medicinale 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 sull'uso di 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 $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; molto raro $< 1/10.000$ e non nota (non può essere definita sulla base dei 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 e 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 e</u>	reazioni nel sito di iniezione che possono includere dolore e tromboflebite		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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.

Sono stati osservati innalzamenti transitori nel siero degli enzimi epatici o della bilirubina che sono generalmente reversibili.

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.

Popolazione pediatrica

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

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 compromissione 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, cefalosporina 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 a uno o più dei seguenti meccanismi:

- 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

28

<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.

Legionella 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 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. 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 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 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.

Compromissione 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.

Compromissione 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-glutamiltanspeptidasi nelle urine dei ratti viene inibita da varie cefalosporine, tuttavia, il livello di inibizione è inferiore con la cefuroxima. Questo può essere significativo per l'interferenza negli esami di laboratorio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Il pH di una soluzione iniettabile di bicarbonato di sodio BP 2,74% w/v influenza considerevolmente il colore delle soluzioni e quindi questo tipo di soluzione non è raccomandato per la diluizione di cefuroxima polvere per soluzione iniettabile. Tuttavia, se necessario, per i pazienti che ricevono iniezioni di bicarbonato di sodio per infusione, cefuroxima polvere per soluzione iniettabile può essere introdotta nel tubo del set predisposto.

Cefuroxima polvere per soluzione iniettabile non deve essere somministrata nella stessa siringa con altri antibiotici aminoglicosidi.

Se la compatibilità col farmaco non è stata dimostrata, l'iniezione deve essere sempre somministrata separatamente.

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

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 2 anni

Dopo ricostituzione: Se preparato in condizioni asettiche, il medicinale ricostituito ha dimostrato una stabilità chimica e fisica per 24 ore se conservato in frigorifero tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e i tempi di conservazioni sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore tra 2°C e 8°C, se ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili o con qualsiasi altra soluzione iniettabile elencata al paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I da 20 ml con tappo grigio di gomma bromobutilica e cappuccio tipo "flip-off".

Dimensione delle confezioni: 1, 5, 10, 25 flaconcini per cartone. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Intramuscolare

Aggiungere 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili a Cefuroxima 750 mg polvere per soluzione iniettabile. Agitare delicatamente fino a ottenere una sospensione opaca.

Endovena

Ricostituire Cefuroxima 750 mg polvere per soluzione iniettabile in 6 ml di acqua per preparazioni iniettabili

I contenuti e le concentrazioni di cefuroxima come sospensione/soluzione sono mostrati nella tabella sottostante:

Cefuroxima per flaconcino (mg)	Via di somministrazione	Volume di solvente da aggiungere (ml)	Volume finale della sospensione/soluzione (ml)	Concentrazione di sospensione/soluzione (mg/ml)
750	i.m.	3	3,5	214
	Bolo e.v.	6	6,7	112

Cefuroxima sodica è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali:

Soluzione iniettabile di glucosio al 5%
Soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%
Sodio cloruro allo 0,18% + glucosio al 4%
Soluzione di Hartman

Solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, subito dopo l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.L.
Via Orazio, 20/22 - 80122 Napoli

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

042316024 - " 750 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
1 FLACONCINO IN VETRO
042316087 - " 750 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
5 FLACONCINI IN VETRO
042316099 - " 750 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
10 FLACONCINI IN VETRO
042316101 - " 750 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"
25 FLACONCINO IN VETRO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefuroxima Hospira 1,5 g polvere per soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1,578 g di cefuroxima sodica pari a 1,5 g di cefuroxima.

Contiene anche 3,54 mmol (81,38 mg) di sodio per flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere amorfa di colore da bianco a giallo pallido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefuroxima sodica è indicata 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).

15

16 * Polmonite acquisita in comunità

17 * Riacutizzazioni acute di bronchite cronica

18 * Infezioni complicate del tratto urinario inclusa pielonefrite

19 * Infezioni dei tessuti molli: cellulite, erisipela e infezioni delle ferite

20 * Infezioni intra-addominali (vedere paragrafo 4.4)

21 * 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		

Compromissione 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 questo medicinale venga ridotta per compensare la sua escrezione più lenta.

Tabella 3. Dosi raccomandate di Cefuroxima sodica nella compromissione 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</i> - CAVH) o emofiltrazione ad alto flusso (<i>high-</i>	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.

<i>flux</i> - HF) in unità di terapia intensiva		
---	--	--

Compromissione 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

Questo medicinale 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 al 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 di 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 compromissione 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.

Informazioni importanti sugli eccipienti:

Cefuroxima 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 sugli animali non hanno evidenziato fetale alcuna tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Questo medicinale 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 viene 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 sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 $\geq 1/1000$ a $< 1/100$;

raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; molto raro $< 1/10.000$ e non nota (non può essere definita sulla base dei 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 e 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 e</u>	reazioni nel sito di iniezione che possono includere dolore e tromboflebite		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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.

Sono stati osservati innalzamenti transitori nel siero degli enzimi epatici o della bilirubina che sono generalmente reversibili.

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.

Popolazione pediatrica

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

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 compromissione 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, cefalosporina 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 a uno o più dei seguenti meccanismi:

- 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:

Microorganismo	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 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. 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 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 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.

Compromissione 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.

Compromissione 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-glutamiltanspeptidasi nelle urine dei ratti viene inibita da varie cefalosporine, tuttavia, il livello di inibizione è inferiore con la cefuroxima. Questo può essere significativo per l'interferenza negli esami di laboratorio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Il pH di una soluzione iniettabile di bicarbonato di sodio BP 2,74% w/v influenza considerevolmente il colore delle soluzioni e quindi questo tipo di soluzione non è raccomandato per la diluizione di cefuroxima polvere per soluzione iniettabile. Tuttavia, se necessario, per i pazienti che ricevono iniezioni di bicarbonato di sodio per infusione, cefuroxima polvere per soluzione iniettabile può essere introdotta nel tubo del set predisposto.

Cefuroxima polvere per soluzione iniettabile non deve essere somministrata nella stessa siringa con altri antibiotici aminoglicosidi.

Se la compatibilità col farmaco non è stata dimostrata, l'iniezione deve essere sempre somministrata separatamente.

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

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 2 anni

Dopo ricostituzione: Se preparato in condizioni asettiche, il medicinale ricostituito ha dimostrato una stabilità chimica e fisica per 24 ore se conservato in frigorifero tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato

immediatamente, le condizioni e i tempi di conservazioni sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore tra 2°C e 8°C, se ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili o con qualsiasi altra soluzione iniettabile elencata al paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I da 20 ml con tappo grigio di gomma bromobutilica e cappuccio "flip-off".

Flaconcini di vetro di tipo I da 100 ml con tappo grigio di gomma bromobutilica e cappuccio "flip-off".

Dimensione della confezione: 1 flaconcino per cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per soluzione iniettabile da 1,5 g:

Ricostituire Cefuroxima 1,5 g polvere per soluzione iniettabile in 15 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Per infusione da 1,5 g:

Ricostituire 1,5 g di Cefuroxima polvere per infusione in 15 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Aggiungere la soluzione ricostituita di cefuroxima sodica a 50 o 100 ml di una soluzione per infusione compatibile menzionata di seguito. Queste soluzioni possono essere somministrate direttamente in vena o introdotte nel tubicino del set di un'infusione parenterale compatibile (vedere di seguito).

Soluzione iniettabile di glucosio al 5%

Soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%

Sodio cloruro allo 0,18% + glucosio al 4%

Soluzione di Hartman

I contenuti e le concentrazioni di cefuroxima come soluzione sono mostrati nella tabella sottostante:

Cefuroxim a per flaconcino (mg)	Via di somministrazi one	Volume di solvente da aggiunger e (ml)	Volume finale della soluzione (ml)	Concentrazione di soluzione (mg/ml)
1500	Bolo e.v.	15	16,2	93
	Infusione e.v.	15 + 50	66,5	23
	Infusione e.v.	15 +100	116,4	13

Solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, subito dopo l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.L.
Via Orazio, 20/22 - 80122 Napoli

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

042316036 - " 1,5 G POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE/
PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 20 ML CON
1,5 G POLVERE

042316048 - " 1,5 G POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE/
PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 100 ML CON
1,5 G POLVERE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO