# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦЕРОКСИМ 250 mg таблетки

CEROXIM 250 mg tablets

ЦЕРОКСИМ 500 mg таблетки

CEROXIM 500 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Цероксим 250 mg таблетки съдържа cefuroxime axetil еквивалентен на 250 mg.

Всяка таблетка Цероксим 500 mg таблетки съдържа cefuroxime axetil еквивалентен на 500 mg.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Цероксим е показан при възрастни и деца над 3 месеца за лечението на изброените по-долу инфекции (вижт. 4.4 и 5.1).

* Остър стрептококов тонзилит и фарингит
* Остър бактериален синузит
* Остро възпаление на средното ухо
* Остри екзацебации на хроничен бронхит
* Цистит
* Пиелонефрит
* Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани
* Лечение на ранни прояви на Лаймска болест

Следва да се имат предвид официалните препоръки за употреба на ангибактериални агенти.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Обичайната продължителност на терапията е 7 дни (между 5 и 10 дни).

*Таблица 1. Възрастни и деца (≥40 kg)*

|  |  |
| --- | --- |
| **Показание** | **Дозировка** |
| Остър тонзилит и фарингит, остър бактериален синузит | 250 mg два пъти дневно |
| Остро възпаление на средното ухо | 500 mg два пъти дневно |
| Остри екзацебации на хроничен бронхит | 500 mg два пъти дневно |
| Цистит | 250 mg два пъти дневно |
| Пиелонефрит | 250 mg два пъти дневно |
| Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани | 250 mg два пъти дневно |
| Лаймска болест | 500 mg два пъти дневно за 14 дни (между 10 и 21 дни) |

*Таблица 2. Деца (<40 kg)*

|  |  |
| --- | --- |
| **Показание** | **Дозировка** |
| Остър тонзили г и фарингит, остър бактериален синузит | 10 mg/kg два пъти дневно, максимално до 125 mg два пъти дневно |
| При деца над 2 години при възпаление на средното ухо или в зависимост от състоянието, при по- тежки инфекции | 15 mg/kg два пъти дневно, максимално до 250 mg два пъти дневно |
| Цистит | 15 mg/kg два пъти дневно, максимално до 250 mg два пъти дневно |
| Пиелонефрит | 15 mg/kg два пъти дневно, максимално до 250 mg два пъти дневно за 10 до 14 дни |
| Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани | 15 mg/kg два пъти дневно, максимално до 250 mg два пъти дневно |
| Лаймска болест | 15 mg/kg два пъти дневно, максимално до 250 mg два пъти дневно за 14 дни (10 до 21 дни) |

Няма клинични данни за безопасността от приложението на Цероксим при деца под 3 месеца.

*Увредена бъбречна функция*

Безопасността и ефикасността на цефуроксим аксетил при пациенти с бъбречни увреждания не е установена. Цефуроксим се екскретира основно през бъбреците. При пациенти със значително увредена бъбречна функция, се препоръчва дозата на цефуроксим да бъде намалена, за да компенсира по-бавната екскреция.

Цефуроксим се елиминира ефективно чрез диализа.

*Таблица 5. Препоръчителни дози на Цероксим при пациенти с увредена бъбречна функция*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Креатининов клирънс** | **Т1/2 (часове)** | **Препоръчителна дозировка** |
| >30 mL/min/1,73m2 | 1,4-2,4 | не е необходимо коригиране на дозата (стандартна доза от 125 mg до 500 mg два пъти дневно) |
| 10-29 mL/min/l,73m2 | 4,6 | стандартна индивидуална доза на всеки 24 часа |
| <10 mL/min/l,73m2 | 16,8 | стандартна индивидуална доза на всеки 48 часа |
| Пациенти на хемодиализа | 2-4 | допълнителна стандартна индивидуална доза в края на всяка диализа |

*Увредена чернодробна функция*

Липсват данни за употребата при пациенти с увредена чернодробна функция.Тъй като цефуроксим се елиминира главно през бъбреците, очаква се, че наличието на чернодробно увреждане няма да повлияе фармакокинетиката на цефуроксим.

### Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките Цероксим трябва да се приемат след храна с цел постигане на оптимална абсорбция.

Таблетките Цероксим не бива да се разтрошават и следователно са неподходящи за лечение на пациенти, които не могат да поглъщат таблетки.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към цефуроксим или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

При пациенти с установена свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици.

При пациенти с предишна история за тежка реакция на свръхчувствителност (анафилаксия) към бета- лактамни антибактериални агенти (пеницилини, монобакгами, карбапенеми).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Специално внимание е необходимо при пациенти с анамнеза за алергични реакции към пеницилини или други бета-лакгамни антибиотици, поради риск от кръстосана чувствителност. Какго при всички останали бета-лакгамни антибиотици, е съобщавано за тежки и в редки случаи фатални реакции на свръхчувствителност. В случай на тежка реакция на свръхчувствителност, лечението с цефуроксим трябва да се прекрати незабавно и да бъдат взети съответни спешни мерки.

Преди да се започне лечение с cefuroxime, трябва да се снеме подробна анамнеза, за да се определи, дали пациентът е имал преди реакции на свръхчувствителност към цефуроксим, към други цефалоспорини, пеницилини или към друг вид бета-лакгамми антибиотици. Терапията следва да се провежда внимателно, когато цефуроксим се дава на пациенти с предишна история за нетежка реакция на свръхчувствителност към други бета-лакгамни агенти.

Реакция на Jarisch-Herxheimer

При лечение на Лаймска болест с цефуроксим е наблюдавана реакция на Jarisch-Herxheimer. Тя е резултат от бактерицидната активност на cefuroxime върху причинителя на Лаймската болест - спирохетата *Borrelia burgdorferi.* Пациентите трябва да се информират, че това е обичайна реакция, в резултат на антибиотичното лечение на Лаймската болест и обикновено е самоограничаваща се (виж точка 4.8).

Свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми

Какго при други антибиотици, приложението на цефуроксим аксетил може да доведе до свръхрастеж на *Candida.* Продължителното приложение може също да доведе до свръхрастеж на други нечувствителни микроорганизми (напр. enterococci и *Clostridium difficile},* което да наложи спиране на лечението (виж точка 4.8).

Антибиотично-асоцииран псевдомембранозен колит се описва при приложение на почти всички антибиотици, включително цефуроксим, и може да вирира по тежест от лек до

животозастрашаващ. Затова трябва да се има предвид възможността за това заболяване при прояви на диария по време или след лечение с цефуроксим (виж точка 4.8).

прекратяване на терапията с цефуроксим и предприемане на съответните терапевтични мерки. Не бива да се прилагат лекарствени продукти, забавящи перисталтиката (виж точка 4.8).

Взаимодействие с лабораторни тестове

Позитивирането на теста на Coomb, свързано с употребата на цефуроксим може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане (виж точка 4.8).

Препоръчва се приложение или на глюкозооксидазния, или на хексокиназния метод за определяне на плазмените нива на глюкоза при пациенти на лечение с цефуроксим аксетил, тъй като има вероятност за фалшиво отрицателен резултат на ферицианидния тест.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, които водят до понижена киселинност в стомаха, могат да доведат до по-ниски стойности на бионаличност на цефуроксим аксетил в сравнение с бионаличностга, постигана при прием на гладно, и също така да елиминират ефекта на подобряване резорбцията при приемането му непосредствено след хранене.

Подобно на другите антибиотици, цефуроксим аксетил може да повлияе на чревната флора, което да доведе до намалена резорбция на естрогени и понижена ефикасност на комбинираните перорални контрацептиви.

Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Едновременната употреба с пробенецид не се препоръчва. Съвместното приложение с пробенецид увеличава площта под кривата плазмена концентрация/време, както и времето на полуелиминиране на цефуроксим.

Едновременната употреба с перорални антикоагуланти може да доведе до повишаване на INR.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на цефуроксим при бременни жени.

Проучванията при животни не показват вредни въздействия върху бременността, ембрионалното и феталното развитие, както и върху раждането и постнаталного развитие.

Цероксим трябва да се назначава по време на бременността само ако ползата от лечението превишава риска.

### Кърмене

Цефуроксим се екскретира в кърмата в малки количества. В терапевтични дози не се очакват нежелани ефекти, въпреки че не може да се изключи риск от диария и гьбична инфекция на мукозните мембрани. Поради тези причини, кърменето трябва да се преустанови. Под внимание трябва да се вземе и възможността за развитие на сенсибилизация. Цефуроксим трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна преценка на съотношението полза/риск от лекуващия лекар.

### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на цефуроксим аксетил върху фертилитета при хора. Проучванията на репродуктивностга при животни не показват ефекти върху фертилитета.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с тъй като лекарството може да предизвика замаяност, пациентите следва да се предупредят за възможен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции са свръхрастеж на *Candida,* еозинофилия, главоболие, замаяност, гастроинтестинални смущения и преходно повишаване на чернодробните ензимни нива.

Категоризирането на честотата на нежеланите лекарствени реакции е приблизително, тъй като за повечето реакции не са налични подходящи данни за оценка (например такива от плацебо-контролирани клинични проучвания). В допълнение, нежеланите лекарствени реакции, свързани с цефуроксим, могат да варират съобразно индикацията.

Данни от обширни клинични проучвания са използвани за класифициране на нежеланите реакции от много чести до редки. Честотата на всички останали нежелани лекарствени реакции (тези с честота (<1/ 10 000) е определена като са използвани главно постмаркетингови данни и зависи от степента на докладване, а не от реалната честота. Няма данни от плацебо-контролирани проучвания. Когато честотата на нежеланите събития се пресмята на база на данни от клинични проучвания, се взимат под внимание тез събития, при които изследователят е преценил наличие на причинно-следствена връзка с цефуроксим. Във всяка група нежеланите лекарствени реакции са представени в ред на намаляване на тяхната сериозност.

Всички нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението, са представени по- долу по честота и тежест съгласно MedDRA по системо-органни класове. Следната конвенция е използвана за класифиициране на нежеланите лекарствени реакции според тяхната честота: много чести ≥ 1/10; чести > 1/100 и < 1/10; нечести ≥ 1/1000 и < 1/100; редки ≥ 1/10 000 и < 1/1000; много редки < 1/10 000 и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Системо- органен клас** | **Чести** | **Нечести** | **С неизвестна честота** |
| Инфекции и инфестации | свръхрастеж на *Candida* |  | свръхрастеж на  *Clostridium difficile* |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | еозинофилия | положителна реакция на Coomb, тромбоцитопения, левкопения (в някои случаи тежка) | хемолитична анемия |
| Нарушения на имунната система |  |  | лекарствена треска, серумна болест, анафилаксия, реакция на Jarisch-Herxheimer |
| Нарушения на нервната система | главоболие, замаяност |  |  |
| Стомашно- чревни нарушения | диария, гадене, коремна болка | повръщане | псевдомембранозен колит |
| Хепато- билиарни нарушения | преходно повишаване в стойностите на чернодроб­ните ензими |  | иктер (преобладаващо холестатичен), хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | кожни обриви | уртикария, сърбеж, erythema multiforme,синдром на Stevens-  Johnson, токсична  епидермална некролиза (екзантемна некролиза) *(виж Нарушения на имунната система),* ангионевротичен едем |
| *Описание на някои нежелани реакции*  Цефалоспорините спадат към лекарствата, които могат да се фиксират към мембраната на еритроцитите и да се свързват с насочени срещу тях антитела, позитивирайки теста на Coomb (което може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане) и в много редки случаи предизвикайки хемолитична анемия.  Наблюдава се преходно повишаване в стойностите на чернодробните ензими, което обикновено е обратимо. | | | |

*Педиатрична популация*

Профилът на безопасност на цефуроксим аксетил при деца съответства на този при възрастни.

## 4.9. Предозиране

Предозирането може да доведе до неврологични последствия, включващи енцефалопатия, конвулсии и кома. Симптоми на предозиране могат да се проявят ако дозата не е подходящо намалена при пациенти с бъбречни увреждания (виж точки 4.2 и 4.4).

За понижаване плазмените нива на цефуроксим може да се приложи хемодиализа или перитонеална диализа.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериален продукт за системна употреба, второ поколение цефалоспорини, АТС код: J01DC02

Механизъм на действие

Цефуроксим аксетил се хидролизира от ензими - естерази до активния антибиотик цефуроксим. Цефуроксим инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена, свързвайки се с пеницилин-свързващи протеини (РВР). Резултатът е прекъсване биосинтезата на клетъчната стена (на пептодогликана), което води до лизиране на бактериалната клетка и смърт.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност към цефуроксим може да се дължи на един или няколко от следните механизми:

* хидролиза под действие на бета-лактамази, включително (но не само) широкоспектърни бета-лактамази (ESBL) и AmpC-ензими, които могат да бъдат индуцирани или трайно реактивирани при определени Грам-отрицателни щамове;
* намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефуроксим;
* намален пермеабилитет на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефуроксим до пеницилин-свързващите протеини при Грам-отрицателните бактерии;
* наличие на бактериални ефлукс-помпи.

Предполага се, че организми, придобили резистентност към други инжекционни цефалоспорини, ще покажат резистентност и към цефуроксим.

В зависимост от механизма, организмите с придобита резистентност към пеницилини могат да покажат намалена чувствителност или резистентност към цефуроксим.

Спектър на антибактериална активност на цефуроксим аксетил

Стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробна чувствителност (EUCAST), са следните:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микроорганизми** | **Граници (mg/L)** | |
|  | S | R |
| *Enterobacteriaceae1,2* | ≤8 | >8 |
| *Staphylococcus* spp. | Забележка3 | Забележка3 |
| *Streptococcus* А, В, C и G | Забележка4 | Забележка4 |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤0,25 | >0,5 |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤0,125 | >4 |
| *Haemophilus infiuencae* | ≤0,125 | >1 |
| Невидово свързани граници1 | Липсват достатъчно данни5 | Липсват достатъчно данни5 |
| 1Границите на чувствителност на цефалоспорините за *Enterobacteriaceae* отчитат всички клинично значими механизми на резистентност (включително ESBL и плазмид-медиирани АтрС). Някои бета-лактамаза продуциращи щамове са чувствителни или интермедиерни към 3-та или 4-та генерация цефалоспорини според тези граници и трябва да се докладват като такива, тоест присъствието или отсъствието на ESBL само по себе си не е достатъчен фактор за категоризирането на чувствителността. В много случаи отчитането и характеризирането на ESBL е препоръчително или задължително в контрола на инфекциите.  2Само при неусложнени инфекции на уринарния тракт (цистит) (виж точка 4.1).  33а чувствителността на стафилококите към цефалоспорини се съди по чувствителността им към метицилин, с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, за които липсват граници на антибактериална активност и следва да не се използват при стафилококови инфекции, 4Бета-лактамната чувствителност на бета-хемолитичните стрептококи от група А, В, С и G съответства на пеницилиновата чувствителност.  5Липсват достатъчно данни дали въпросните щамове са подходяща мишена за действието на лекарството.  Може да се докладва за MIC само с коментар без придружаващо S- или R-категоризиране. | | |

S=чувствителни, R=резистентни

Микробиологична чувствителност

Преобладаващият тип придобита резистентност може да варира географски и във времето за определени щамове, затова информацията за разпространението е желателна, особено при лечението на тежки инфекции. Когато преобладаващият тип резистентност е такъв, че ефектът от използването на антибактериалния агент при някои видове инфекции е съмнителен, трябва да се търси експертен съвет.

В повечето случаи, при условия *in vitro* цефуроксим е активен срещу следните микроорганизми:

|  |
| --- |
| **Чувствителни щамове** |
| Грам-положителни аероби:  *Staphylococcus aureus (без* метицилин-резистентни щамове)\*  *Streptococcus pyogenes*  *Streptococcus agalactiae* |
| Грам-отрицателни аероби: |
| *Haemophilus influenzae Haemophilus parainfluenzae Moraxella catarrhalis* |
| Spirochaetes:  *Borrelia burgdorferi* |
| **Щамове c проблемна резистентност** |
| Грам-положителни аероби: *Streptococcus pneumoniae* |
| Грам-отрицателни аероби:  *Citrobacter freundii*  *Enterobacter aerogenes*  *Enterobacter cloacae*  *Escherichia coli*  *Klebsiella pneumoniae*  *Proteus mirabilis*  *Proteus* spp. (различни от *P. vulgaris) Providencia* spp. |
| Грам-положителни анаероби: *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp. |
| Грам-отрицателни анаероби: *Fusobacterium* spp. *Bacteroides* spp. |
| **Щамове c придобита резистентност** |
| Грам-положителни аероби:  *Enterococcus faecalis*  *Enterococcus faecium* |
| Грам-отрицателни аероби: *Acinetobacter* spp. *Campylobacter* spp. *Morganella morganii Proteus vulgaris Preudomonas aeruginosa Serratia marcescens* |
| Грам-отрицателни анаероби:  *Bacteroides fragilis* |
| Други *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp. |

\* Всички метицилин-ресистентни S. *Aureus* са резистентни към цефуроксим.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорален прием цефуроксим аксетил се резорбира в гастро-интестиналния тракт и за кратко време се хидролизира в чревната мукоза и плазмата, което води до освобождаване на цефуроксим в кръвообращението. Оптимална абсорбция се постига при прием непосредствено след хранене.

При прием на цефуроксим аксетил по време на хранене, 2,4 часа след приема се достигат стойности на върхови плазмени концентрации (2,9 μg/ml за доза от 125 mg, 4.4 μg/ml за доза от 250 mg, 7,7 μg/ml за доза от 500 mg и 13,6 μg/ml за доза от 1000 mg). Цефуроксим има линейна фармакокинетика в дозов интервал от 125 до 1000 mg. Не се наблюдава кумулиране на цефуроксим при повтарящи се перорални дози от 250 до 500 mg.

### Разпределение

В зависимост от метода на изследване се установява свързване с плазмените протеини между 33 и 50%. След еднократна доза цефуроксим аксетил 500 mg при 12 здрави доброволци, привидният обем на разпределение е бил 501 (CV%=28%). Концентрации на цефуроксим аксетил над минималната инхибираща концентрация за обичайни патогени могат да бъдат достигнати в сливиците, синусовата лигавица, бронхиалната мукоза, костите, плевралната, ставната, синовиалната и интестиналната течност, жлъчката, слюнката, както и вътреочната течност. Цефуроксим преминава кръвно-мозъчната бариера при наличие на възпаление на менингите.

### Биотрансформация

Цефуроксим не се метаболизира.

### Елиминиране

Плазменият полуживот е между 1 и 1,5 часа. Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Реналният клирънс е в граници от 125 до 148 ml/min/l,73m2.

***Специални групи пациенти***

Пол

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на цефуроксим при мъже и при жени.

Старческа възраст

Не са необходими специални предпазни мерки при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция при дози до допустимия максимум от 1 g на ден. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат понижена бъбречна функция, затова дозата трябва да бъде коригирана в съответствия с нея (виж точка 4.2).

Педиатрична популация

При деца и при кърмачета над 3 месеца фармакокинетиката на цефуроксим е подобна на тази при възрастни.

Няма достатъчно клинични данни за употребата на цефуроксим аксетил при деца под 3 месеца.

Увредена бъбречна функция

Безопасността и ефикасността на цефуроксим аксетил при пациенти с бъбречни увреждания не е установена. Цефуроксим се екскретира основно през бъбреците. При пациенти със значително увредена бъбречна функция (С1сг<30 ml/min), се препоръчва дозата на цефуроксим да бъде намалена, за да компенсира по-бавната екскреция (виж точка 4,2). Цефуроксим се елиминира ефективно чрез диализа.

Увредена чернодробна функция

Липсват данни за употребата при пациенти с увредена чернодробна функция.Тъй като цефуроксим се елиминира главно през бъбреците, очаква се, че наличието на чернодробно увреждане няма да повлияе фармакокинетиката на цефуроксим.

PK/PD - отношение

При цефалоспорините индексът фармакокинетика-фармакодинамика, показал най-голямо значение, свързано с ефикасността, е интервалът на дозиране, изразен в проценти (%1),

през който концентрацията на несвързан цефуроксим остава над минималната инхибираща концентрация (MIC) за отделните таргетни видове (тоест %Т>MIC).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологичните проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са провеждани проучвания за карциногенност, но няма доказателства които да предполагат карциногенен потенциал.

Гама-глутамил транспептидазната активност в урина на плъхове се инхибира от различни цефалоспорини, въпреки че степента на инхибиране е по-малка при цефуроксим. Това може да има значение при взаимодействията с клинични лабораторни тестове при хора.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Екофарм Груп АД

Бул. „Черни връх” №14, бл.3

1421 София

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

250 mg: 20030208

500 mg: 20030209

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20.03.2003 г.

Дала на подновяване на разрешението за употреба: 27.05.2008

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА