CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceroxim, 125 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Ceroxim, 250 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny zawiera 125 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) w postaci aksetylu cefuroksymu (w mieszaninie: cefuroksymu aksetylu krystalicznego, ftalanu hypromelozy, kopolimeru kwasu metakrylowego i etyloakrylanu).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
5 ml gotowej zawiesiny zawiera: sacharozę (2781,9 mg), aspartam (8 mg) (E 951), alkohol benzylowy (0,45 mg), benzoesan sodu (E 211) (5 mg), etanol (0,001 mg), mannitol (1000 mg), glukozę (składnik maltodekstryny), citral, geraniol i citronellol.

5 ml zawiesiny zawiera 250 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) w postaci aksetylu cefuroksymu (w mieszaninie: cefuroksymu aksetylu krystalicznego, ftalanu hypromelozy, kopolimeru kwasu metakrylowego i etyloakrylanu).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
5 ml gotowej zawiesiny zawiera: sacharozę (2499,8 mg), aspartam (8 mg), alkohol benzylowy (0,45 mg), benzoesan sodu (E 211) (5 mg), etanol (0,001 mg), mannitol (1000 mg), glukozę (składnik maltodekstryny), citral, geraniol i citronellol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest barwy białej do kremowej. Po dodaniu wody tworzy się zawiesina barwy białej do kremowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceroxim jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od 3 miesięcy (patrz punkt 4.4 oraz 5.1):

- ostre paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków
- bakteryjne zapalenie zatok przynosowych
- ostre zapalenie ucha środkowego
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- zapalenie pęcherza moczowego
- odmiedniczkowe zapalenie nerek
- niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- leczenie wczesnej postaci choroby z Lyme (boreliozy).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle leczenie trwa 7 dni (może trwać od 5 do 10 dni).

Tabela 1. Dorośli i dzieci (≥40 kg)

Wskazanie	Dawkowanie
Ostre zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok przynosowych	250 mg dwa razy na dobę
Ostre zapalenie ucha środkowego	500 mg dwa razy na dobę
Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	500 mg dwa razy na dobę
Zapalenie pęcherza moczowego	250 mg dwa razy na dobę
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	250 mg dwa razy na dobę
Niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	250 mg dwa razy na dobę
Choroba z Lyme	500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni (w przedziale od 10 do 21 dni)

Tabela 2. Dzieci (<40 kg)

Wskazanie	Dawkowanie
Ostre zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok przynosowych	10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, maksymalnie 125 mg dwa razy na dobę
Zapalenie ucha środkowego lub, jeśli właściwe, cięższe zakażenia u dzieci w wieku od 2 lat	15 mg/kg mc. dwa razy na dobę, maksymalnie 250 mg dwa razy na dobę
Zapalenie pęcherza moczowego	15 mg/kg mc. dwa razy na dobę, maksymalnie 250 mg dwa razy na dobę
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	15 mg/kg mc. dwa razy na dobę, maksymalnie 250 mg dwa razy na dobę przez 10 do 14 dni
Niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	15 mg/kg mc. dwa razy na dobę, maksymalnie 250 mg dwa razy na dobę
Choroba z Lyme	15 mg/kg mc. dwa razy na dobę, maksymalnie 250 mg dwa razy na dobę przez 14 dni (od 10 do 21 dni)

Nie ma doświadczeń z podawaniem leku dzieciom w wieku poniżej 3 miesięcy.

Tabletki i granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, zawierające cefuroksym aksetylu, nie są biorównoważne i nie można ich wzajemnie zastępować na podstawie przeliczenia miligramów na miligramy (patrz punkt 5.2).

U niemowląt (w wieku od 3 miesięcy) i u dzieci o masie poniżej 40 kg dostosowanie dawkowania do masy ciała lub do wieku może być bardziej korzystne. Dawka dla niemowląt i dzieci w wieku od 3 miesięcy do 18 lat wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę w leczeniu większości zakażeń, maksymalnie 250 mg na dobę. W zapaleniu ucha środkowego i w cięższych zakażeniach zalecana dawka wynosi 15 mg/kg mc. dwa razy na dobę, maksymalnie 500 mg na dobę.

Poniższe dwie tabele, z podziałem na grupy wiekowe, zawierają wskazówki, mające na celu uproszczenie podawania, np. za pomocą miarki (10 ml), leku w postaci zawiesi ny wielodawkowej 125 mg/5 ml lub 250 mg/5 ml.

Tabela 3. Dawka 10 mg/kg mc. - większość zakażeń

Wiek	**Dawka [mg] 2 razy na dobę**	**Objętość na dawkę [ml]**	
		125 mg	250 mg
3 do 6 miesięcy	40 do 60	2,5	-
6 miesięcy do 2 lat	60 do 120	2,5 do 5	-
2 do 18 lat	125	5	2,5

Tabela 4. Dawka 15 mg/kg mc. – zapalenie ucha środkowego i cięższe zakażenia

Wiek	**Dawka [mg] 2 razy na dobę**	**Objętość na dawkę [ml]**	
		125 mg	250 mg
3 do 6 miesięcy	60 do 90	2,5	-
6 miesięcy do 2 lat	90 do 180	5 do 7,5	2,5
2 do 18 lat	180 do 250	7,5 do 10	2,5 do 5

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aksetylu cefuroksymu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. U pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zmniejszenie dawki cefuroksymu, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie. Cefuroksym jest skutecznie usuwany podczas dializy.

Tabela 5. Zalecane dawki produktu Ceroxim u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	**$T_{1/2}$ [godziny]**	**Zalecane dawkowanie**
≥30 ml/min/1,73 m^2	1,4–2,4	zmiana dawkowania nie jest konieczna (typowa dawka 125 mg do 500 mg podawana dwa razy na dobę)
10-29 ml/min/1,73 m^2	4,6	typowa dawka podawana co 24 godziny
<10 ml/min/1,73 m^2	16,8	typowa dawka podawana co 48 godzin
Podczas hemodializy	2–4	dodatkową, pojedynczą, typową dawkę należy podawać na zakończenie każdej dializy

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki, dlatego uważa się, że występowanie zaburzeń czynności wątroby nie ma wpływu na farmakokinetykę cefuroksymu.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Aksetyl cefuroksymu w postaci zawiesiny należy przyjmować razem z posiłkiem, w celu zapewnienia optymalnego wchłaniania.

Instrukcja sporządzania leku przed podaniem – patrz punkt 6.6.

Dostępne są inne moce i postacie farmaceutyczne tego produktu leczniczego do zastosowania w zależności od zalecanego dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefuroksym lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona wcześniej nadwrażliwość na antybiotyki cefalosporynowe.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy) w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości
Antybiotyk należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów, u których występowała reakcja alergiczna na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, ponieważ występuje ryzyko wrażliwości krzyżowej. Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano występowanie ciężkich reakcji uczuleniowych, sporadycznie kończących się zgonem. Donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, mogącej doprowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa (ostrego alergicznego skurczu tętnic wieńcowych, mogącego spowodować zawał mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy bezzwłocznie przerwać leczenie cefuroksymem i podjąć odpowiednie działania ratunkowe.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta nie występowały w przeszłości ciężkie reakcje alergiczne na cefuroksym, inne cefalosporyny lub jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy. Należy zachować ostrożność, jeśli cefuroksym podaje się pacjentowi, u którego wcześniej występowała lekka lub umiarkowana nadwrażliwość na inne antybiotyki beta-laktamowe.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARS, ang. severe cutaneous adverse reactions)
W związku z leczeniem cefuroksymem notowano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczna nekroliza naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu bądź prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Przepisując produkt leczniczy należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie obserwować reakcje skórne. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na wystąpienie tych reakcji, należy bezzwłocznie odstawić cefuroksym i rozważyć wdrożenie alternatywnego sposobu leczenia. Jeśli po zastosowaniu cefuroksymu u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS, nigdy u tego pacjenta nie należy wznawiać leczenia cefuroksymem.

Reakcja Jarischa-Herxheimera
Podczas stosowania aksetylu cefuroksymu w leczeniu choroby z Lyme (boreliozy) może wystąpić reakcja Jarischa-Herxheimera. Wynika ona z działania cefuroksymu na komórki bakterii *Borrelia burgdorferi*, wywołującej chorobę z Lyme. Należy uświadomić pacjentowi, że jest to częsta i zazwyczaj ustępująca samoistnie konsekwencja stosowania antybiotyku w chorobie z Lyme (patrz punkt 4.8).

Nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi antybiotykami, stosowanie aksetylu cefuroksymu może powodować nadmierny wzrost *Candida.* Przedłużone stosowanie może również powodować nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych (np. *Enterococcus* i *Clostridioides difficile*), na skutek czego może być konieczne przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

W związku ze stosowaniem niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych notowano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych. Może ono mieć przebieg od postaci lekkiej do zagrażającej życiu. To rozpoznanie należy wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką, która wystąpiła podczas lub po zakończeniu stosowania cefuroksymu (patrz punkt. 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia cefuroksymem oraz zastosowanie leczenia właściwego przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę (patrz punkt 4.8).

Wpływ na testy diagnostyczne
Wystąpienie dodatniego wyniku testu Coombs'a, związanego ze stosowaniem cefuroksymu, może zaburzać wyniki prób krzyżowych (patrz punkt 4.8).

Mogą występować fałszywie ujemne wyniki testu z cyjanożelazianami, dlatego do oznaczania stężenia glukozy we krwi lub w surowicy u pacjentów leczonych aksetylem cefuroksymu zaleca się stosowanie metod z użyciem oksydazy glukozowej lub heksokinazy.

Ważne informacje o substancjach pomocniczych

Produkt leczniczy Ceroxim zawiera sacharozę:
5 ml gotowej zawiesiny doustnej 125 mg/5 ml zawiera 2,7819 g sacharozy.
5 ml gotowej zawiesiny doustnej 250 mg/5 ml zawiera 2,4998 g sacharozy.

Podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy wziąć pod uwagę zawartość sacharozy w produkcie oraz udzielić pacjentowi właściwej porady.
Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Ceroxim zawiera glukozę (składnik maltodekstryny).
Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Ceroxim zawiera aspartam (8 mg w 5 ml zawiesiny).
Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.
Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 5 ml zawiesiny, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

Produkt leczniczy zawiera mannitol i może powodować lekkie działanie przeczyszczające.

Produkt leczniczy zawiera 5 mg benzoesanu sodu w 5 ml zawiesiny, co odpowiada 1 mg/ml.

Produkt leczniczy zawiera 0,45 mg alkoholu benzylowego w 5 ml zawiesiny.

Produkt leczniczy zawiera substancje zapachowe - citral, geraniol i citronellol.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego mogą zmniejszać biodostępność aksetylu cefuroksymu w porównaniu z biodostępnością na czczo i mogą prowadzić do zniesienia efektu zwiększonego wchłaniania leku podanego po posiłku.

Cefuroksym jest wydalany w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. Jednoczesne zastosowanie probenecydu w znacznym stopniu zwiększa stężenie maksymalne, pole pod krzywą stężenia w surowicy w czasie oraz okres półtrwania cefuroksymu w fazie eliminacji.

Jednoczesne stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może powodować zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalized ratio – INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane o stosowaniu cefuroksymu u kobiet ciężarnych są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród czy rozwój noworodka. Ceroxim można przepisać kobiecie ciężarnej jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają ryzyko.

Karmienie piersią
Cefuroksym jest wydzielany w niewielkich ilościach w mleku ludzkim. Nie jest spodziewane wystąpienie działań niepożądanych podczas stosowania dawek terapeutycznych, jednak nie można wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych. W związku z tym może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Należy wziąć pod uwagę możliwość uwrażliwienia. Należy stosować cefuroksym podczas karmienia piersią jedynie po dokonaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka przez lekarza prowadzącego.

Płodność
Brak danych na temat wpływu aksetylu cefuroksymu na płodność u ludzi. Badania nad rozrodczością u zwierząt wykazały brak wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ponieważ jednak produkt może powodować zawroty głowy, należy poinformować pacjenta o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nadmierny wzrost *Candida*, eozynofilia, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Kategorie częstości przypisane do poniższych działań niepożądanych są przybliżone, ponieważ dla większości tych działań nie były dostępne odpowiednie dane (np. z badań kontrolowanych placebo) do wyliczenia częstości występowania. Ponadto częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem aksetylu cefuroksymu może zmieniać się w zależności od wskazania do stosowania.

Dane z dużych badań klinicznych były użyte do określenia częstości – od bardzo częstych do rzadkich działań niepożądanych. Częstości występowania wszystkich innych działań niepożądanych (tj. tych, które występują rzadziej niż 1/10 000) zostały w większości określone na podstawie danych

uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i odzwierciedlają raczej częstość ich zgłaszania niż rzeczywistą częstość występowania. Dane z badań kontrolowanych placebo nie były dostępne. Tam, gdzie częstości były wyliczone na podstawie danych z badań klinicznych, były one oparte na danych związanych z lekiem (wg oceny badacza). W każdym przedziale częstości działania niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Działania niepożądane związane z lekiem, wszystkich stopni, są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, częstości oraz stopnia ciężkości. Zastosowano następujące zasady przedstawiania częstości występowania: bardzo często ≥1/10; często ≥1/100 do <1/10; niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100; rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000; bardzo rzadko <1/10 000 i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	nadmierny wzrost *Candida*		nadmierny wzrost *Clostridioides difficile*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	eozynofilia	dodatni odczyn Coombs'a, małopłytkowość, leukopenia (czasami nasilona)	niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			gorączka polekowa, zespół choroby posurowiczej, anafilaksja, reakcja Jarischa-Herxheimera
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia serca			Zespół Kounisa
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, ból brzucha	wymioty	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		żółtaczka (głównie zastoinowa), zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypki skórne	pokrzywka, świąd, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (patrz *Zaburzenia układu immunologicznego*), obrzęk naczynioruchowy, reakcja polekowa z eozynofilią i

			objawami ogólnymi (DRESS)

Opis wybranych działań niepożądanych
Cefalosporyny, jako grupa leków, wykazują skłonność do przylegania do powierzchni błon komórkowych krwinek czerwonych i reagowania z przeciwciałami skierowanymi przeciwko lekowi, powodując wystąpienie dodatniego odczynu Coombs'a (który może zaburzać próbę krzyżową krwi) i powodować bardzo rzadko niedokrwistość hemolityczną.

Zaobserwowano zazwyczaj odwracalne, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa dla aksetylu cefuroksymu u dzieci jest zgodny z profilem u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
Tel.: + 48 22 49-21-301
Faks: +48 22 49-21-309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do następstw neurologicznych, w tym do encefalopatii, drgawek i śpiączki. Objawy przedawkowania mogą wystąpić, jeśli dawki nie są odpowiednio zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Stężenie cefuroksymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę i dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny drugiej generacji; kod ATC: J01DC02.

Mechanizm działania

Aksetyl cefuroksymu jest hydrolizowany przez enzymy – esterazy, do aktywnego antybiotyku, cefuroksymu. Cefuroksym hamuje syntezę bakteryjnych ścian komórkowych w następstwie połączenia się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. penicillin binding proteins - PBP). Następuje przerwanie procesu biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i do jej obumarcia.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na cefuroksym może wynikać z jednego lub kilku następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy, w tym beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub podlegać trwałej derepresji u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny (PBP) do cefuroksymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, która ogranicza dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicyliny u bakterii Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy aktywnie usuwające lek z komórki.

Oczekuje się, że bakterie, które uzyskały oporność na inne cefalosporyny do wstrzykiwań, będą oporne na cefuroksym.

W zależności od mechanizmu oporności bakterie, które uzyskały oporność na penicyliny mogą wykazywać obniżoną wrażliwość lub oporność na cefuroksym.

Wartości graniczne badania wrażliwości
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla cefuroksymu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od miejsca geograficznego i czasu. Wskazane jest uzyskiwanie miejscowej informacji dotyczącej oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć rady specjalistów, szczególnie wtedy, kiedy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność aksetylu cefuroksymu jest wątpliwa co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Cefuroksym *in vitro* działa zwykle na następujące drobnoustroje.

Gatunki zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie *Staphylococcus aureus* (wrażliwy na metycylinę)* Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Bakterie tlenowe Gram-ujemne *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis*
Krętki *Borrelia burgdorferi*
Drobnoustroje, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie *Streptococcus pneumoniae*
Bakterie tlenowe Gram-ujemne *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus spp.* (inne niż *P. vulgaris*)

Providencia spp.
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie *Peptostreptococcus spp.* *Propionibacterium spp.*
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne *Fusobacterium spp.* *Bacteroides spp.*
Drobnoustroje o oporności naturalnej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium*
Bakterie tlenowe Gram-ujemne *Acinetobacter spp.* *Campylobacter spp.* *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens*
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne *Bacteroides fragilis*
Inne *Chlamydia spp.* *Mycoplasma spp.* *Legionella spp.*

* Wszystkie *S. aureus* oporne na metycylinę są oporne na cefuroksym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym aksetyl cefuroksymu wchłania się z przewodu pokarmowego i jest szybko hydrolizowany w błonie śluzowej jelita i we krwi, uwalniając do krążenia wolny cefuroksym. Optymalne wchłanianie zachodzi po podaniu leku wkrótce po posiłku.

Po podaniu aksetylu cefuroksymu w postaci tabletek maksymalne stężenia w surowicy (2,1 µg/ml po dawce 125 mg, 4,1 µg/ml po dawce 250 mg, 7,0 µg/ml po dawce 50 mg i 13,6 µg/ml po dawce 1000 mg) występują w przybliżeniu 2 do 3 godzin po podaniu, jeśli lek jest podawany razem z pokarmem. Szybkość wchłaniania cefuroksymu z zawiesiny jest zmniejszona w porównaniu z tabletkami, co prowadzi do występującego później mniejszego stężenia maksymalnego w surowicy i do zmniejszonej biodostępności (o 4 do 17%). Aksetyl cefuroksymu w postaci zawiesiny doustnej podczas badania u zdrowych dorosłych nie był biorównoważny z aksetylem cefuroksymu w postaci tabletek i dlatego nie można go zastępować przeliczając wprost miligramy na miligramy (patrz punkt 4.2). Farmakokinetyka cefuroksymu jest liniowa w całym zakresie dawkowania doustnego od 125 mg do 1000 mg. Nie dochodziło do kumulacji dawek po powtarzanych dawkach doustnych od 250 do 500 mg.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami określono na 33 do 50% w zależności od zastosowanej metodologii. Po zastosowaniu pojedynczej dawki aksetylu cefuroksymu 500 mg w postaci tabletek u 12 zdrowych

ochotników, pozorna objętość dystrybucji wyniosła 50 l (CV%=28%). Stężenia cefuroksymu większe niż minimalne stężenia hamujące dla powszechnie występujących bakterii mogą zostać osiągnięte w migdałkach, tkance zatok przynosowych, błonie śluzowej oskrzeli, kości, płynie opłucnowym, płynie stawowym, mazi stawowej, płynie otrzewnowym, żółci, plwocinie, ciele szklistym. Cefuroksym przenika przez barierę krew-mózg, jeśli występuje stan zapalny opon.

Metabolizm

Cefuroksym nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Okres półtrwania w surowicy wynosi między 1 a 1,5 godziny. Cefuroksym jest wydalany w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. Klirens nerkowy zawiera się w przedziale 125 do 148 ml/min/1,73 m^2.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce cefuroksymu u mężczyzn i u kobiet.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek, podczas stosowania dawek do 1 g na dobę. Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zmniejszoną wydolność nerek i dlatego dawkę leku u pacjentów w podeszłym wieku należy dostosować do stopnia wydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci

U starszych niemowląt (w wieku >3 miesięcy) oraz u dzieci, farmakokinetyka cefuroksymu jest podobna do obserwowanej u dorosłych.

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych, dotyczących stosowania aksetylu cefuroksymu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aksetylu cefuroksymu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Cefuroksym jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego, tak samo jak w przypadku podobnych antybiotyków, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL <30 ml/min) zalecane jest zmniejszenie dawki cefuroksymu, aby zrównoważyć jego wolniejsze wydalanie (patrz punkt 4.2). Cefuroksym jest skutecznie usuwany podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Cefuroksym jest eliminowany głównie przez nerki i dlatego uważa się, że występowanie zaburzeń czynności wątroby nie ma wpływu na farmakokinetykę cefuroksymu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Dla cefalosporyn wykazano, że najważniejszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, powiązanym ze skutecznością *in vivo*, jest wyrażona procentowo część

odstępu między dawkami (%T), w której stężenie niezwiązanego leku pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration - MIC) cefuroksymu dla docelowego gatunku bakterii (tj. %T>MIC).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych nieklinicznych, uzyskanych podczas konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa stosowania, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, wykazano brak szczególnego ryzyka dla ludzi. Nie wykonywano badań karcinogenności, jednak nie ma dowodów świadczących o potencjale rakotwórczym.

Różne cefalosporyny hamują działanie gamma-glutamylotranspeptydazy w moczu szczurów, jednak w przypadku cefuroksymu to hamowanie jest słabsze. Może to mieć znaczenie w zakłócaniu klinicznych testów laboratoryjnych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Guma ksantanowa
Aspartam
Dwutlenek krzemu (Syloid Al-1 FP)
Cytrynian jednosodowy
Benzoesan sodu (E 211)
Aromat Tutti Frutti (51.880/AP05.51; zawierający między innymi sód, maltodekstrynę kukurydzianą, glikol propylenowy (E 1520) alkohol benzylowy, etanol, citral, geraniol i citronellol)
Aromat peppermint (517 SD; zawierający skrobię modyfikowaną)
Sodu chlorek
Mannitol (Pearlitol SD 200)

mieszanina ftalanu hypromelozy, kopolimeru kwasu metakrylowego i etyloakrylanu zawierająca substancję czynną – patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zgłaszano wystąpienie dodatniego odczynu Coombsa podczas leczenia cefalosporynami – to zjawisko może zaburzać próbę krzyżową krwi.

6.3 Okres ważności

Proszek: 2 lata
Zawiesina: 10 dni
Przygotowaną zawiesinę należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.
Zawiesina: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceroxim, 125 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Półprzezroczysta butelka HDPE z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, w tekturowym pudełku. Butelki zawierają proszek do sporządzenia 50 ml lub 100 ml zawiesiny doustnej o mocy 125 mg/5 ml. Do każdego opakowania dołączona jest miarka umożliwiająca odmierzanie 22 ml, 23 ml, 42 ml lub 44 ml wody. Po odwróceniu może być użyta do odmierzania lub podawania 2,5 ml, 5 ml lub 10 ml sporządzonej zawiesiny.

Ceroxim, 250 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Półprzezroczysta butelka HDPE z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, w tekturowym pudełku. Butelki zawierają proszek do sporządzenia 50 ml lub 100 ml zawiesiny doustnej o mocy 250 mg/5 ml. Do każdego opakowania dołączona jest miarka umożliwiająca odmierzanie 22 ml, 23 ml, 42 ml lub 44 ml wody. Po odwróceniu może być użyta do odmierzania lub podawania 2,5 ml, 5 ml lub 10 ml sporządzonej zawiesiny.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

Sposób sporządzania zawiesiny doustne125 mg/5 ml

Butelka do sporządzenia 50 ml zawiesiny
Przed dodaniem wody należy kilkakrotnie wstrząsnąć butelkę w celu rozluźnienia i napowietrzenia proszku. Następnie należy odmierzyć do oddzielnego naczynia 23 ml przegotowanej, ostudzonej wody (do odmierzenia można użyć załączonej miarki). Do proszku w butelce dodać powoli około połowy wcześniej odmierzonej wody i dobrze wstrząsnąć. Powoli dodać resztę wody i wstrząsać, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Przygotowaną zawiesinę należy przechowywać w lodówce. Przed zastosowaniem pozostawić w temperaturze pokojowej na około 5 minut, a następnie silnie wstrząsać aż do upłynnienia zawiesiny. Wstrząsnąć przed każdym użyciem.

Butelka do sporządzenia 100 ml zawiesiny
Przed dodaniem wody należy kilkakrotnie wstrząsnąć butelkę w celu rozluźnienia i napowietrzenia proszku. Następnie należy odmierzyć do oddzielnego naczynia 44 ml przegotowanej, ostudzonej wody (do odmierzenia można użyć załączonej miarki). Do proszku w butelce dodać powoli około połowy wcześniej odmierzonej wody i dobrze wstrząsnąć. Powoli dodać resztę wody i wstrząsać, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Przygotowaną zawiesinę należy przechowywać w lodówce. Przed zastosowaniem pozostawić w temperaturze pokojowej na około 5 minut, a następnie silnie wstrząsać aż do upłynnienia zawiesiny. Wstrząsnąć przed każdym użyciem.

Sposób sporządzania zawiesiny doustnej 250 mg/5 ml

Butelka do sporządzenia 50 ml zawiesiny
Przed dodaniem wody należy kilkakrotnie wstrząsnąć butelkę w celu rozluźnienia i napowietrzenia proszku. Następnie należy odmierzyć do oddzielnego naczynia 22 ml przegotowanej, ostudzonej wody (do odmierzenia można użyć załączonej miarki). Do proszku w butelce dodać powoli około połowy wcześniej odmierzonej wody i dobrze wstrząsnąć. Powoli dodać resztę wody i wstrząsać, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Przygotowaną zawiesinę należy przechowywać w lodówce. Przed zastosowaniem pozostawić w temperaturze pokojowej na około 5 minut, a następnie silnie wstrząsać aż do upłynnienia zawiesiny. Wstrząsnąć przed każdym użyciem.

Butelka do sporządzenia 100 ml zawiesiny
Przed dodaniem wody należy kilkakrotnie wstrząsnąć butelkę w celu rozluźnienia i napowietrzenia proszku. Następnie należy odmierzyć do oddzielnego naczynia 42 ml przegotowanej, ostudzonej

wody (do odmierzenia można użyć załączonej miarki). Do proszku w butelce dodać powoli około połowy wcześniej odmierzonej wody i dobrze wstrząsnąć. Powoli dodać resztę wody i wstrząsać, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Przygotowaną zawiesinę należy przechowywać w lodówce. Przed zastosowaniem pozostawić w temperaturze pokojowej na około 5 minut, a następnie silnie wstrząsać aż do upłynnienia zawiesiny. Wstrząsnąć przed każdym użyciem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

125 mg/5 ml: 10092
250 mg/5 ml: 10091

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.01.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO