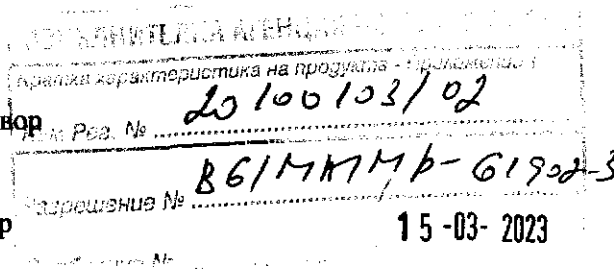


ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лифурокс 750 mg прах за инжекционен /инфузионен разтвор
Lifurox 750 mg powder for solution for injection /infusion

Лифурокс 1,5 g прах за инжекционен /инфузионен разтвор
Lifurox 1,5 g powder for solution for injection /infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В един флакон се съдържа цефуроксим натрий (*cefuroxime sodium*), еквивалентен на 750 mg или 1,5 g цефуроксим.

Всеки флакон Лифурокс 750 mg съдържа цефуроксим натрий (*cefuroxime sodium*) 789 mg, еквивалентен на 750 mg цефуроксим.

Всеки флакон Лифурокс 1,5 g съдържа цефуроксим натрий (*cefuroxime sodium*) 1,578 g, еквивалентен на 1,5 g цефуроксим.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял до бледо жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни и деца, включително новородени (от раждането) Лифурокс е показан за лечение на изброените по-долу инфекции, включително новородени (от раждането) (вж. точки 4.4 и 5.1).

- Пневмония, придобита в обществото;
- Остри екзацербации на хроничен бронхит;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит;
- Инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции;
- Интраабдоминални инфекции (вж. точка 4.4);
- За профилактика срещу инфекции при гастроинтестинална (включително хранопровода), ортопедична, сърдечно-съдова и гинекологична хирургична намеса (включително цезарово сечение).

За лечение и профилактика на инфекции, при които има голяма вероятност от наличие на анаеробни причинители, цефуроксим трябва да се прилага с допълнителни подходящи антибактериални средства.

Необходимо е да се вземат предвид официалните насоки за правилната употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблица 1. Възрастни и деца ≥ 40 kg.

Показание	Доза
-----------	------



Пневмония, придобита в обществото и остри екзацербации на хроничен бронхит	По 750 mg на всеки 8 часа (интравенозно или интрамускулно)
Инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции	
Интраабдоминални инфекции	
Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит	По 1,5 g на всеки 8 часа (интравенозно или интрамускулно)
Тежки инфекции	По 750 mg на всеки 6 часа (интравенозно) По 1,5 g на всеки 8 часа (интравенозно)
Хирургична профилактика при гастроинтестинални, гинекологични (включително цезарово сечение) и ортопедични операции	По 1,5 g при въвеждане в анестезия. Може да се приложат две допълнителни дози от 750 mg (интрамускулно) след 8 и 16 часа.
Хирургична профилактика при сърдечно-съдови и езофагеални операции	По 1,5 g при въвеждане в анестезия, последвано от 750 mg (интрамускулно) на всеки 8 часа за още 24 часа.

Таблица 2. Деца < 40 kg

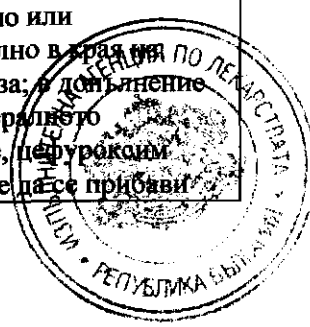
	Кърмачета и малки деца > 3 седмици и деца < 40 kg	Кърмачета (от раждането до 3 седмици)
Пневмония, придобита в обществото	По 30 до 100 mg/ kg/ дневно (интравенозно), разделени на 3 или 4 дози; доза от 60 mg/ kg/дневно е подходяща при повечето инфекции.	По 30 до 100 mg/ kg/ дневно (интравенозно), разделени на 2 или 3 дози (вж. точка 5.2).
Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит		
Инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции		
Интраабдоминални инфекции		

Бъбречни нарушения

Цефутоксим се екскретира главно през бъбреците. Следователно, както всички подобни антибиотици, при пациенти със значително нарушена бъбречна функция се препоръчва дозата на Лифутокс да се понижи, за да се компенсира забавената екскреция.

Таблица 3. Препоръчителни дози Лифутокс при бъбречно увреждане

Кретининов клирънс	T _{1/2} (часове)	Доза mg
> 20 ml/ min/ 1,73 m ²	1,7-2,6	Не е необходимо да се понижава стандартната доза (по 750 mg до 1,5 g три пъти дневно).
10-20 ml/min/ 1,73 m ²	4,3-6,5	По 750 mg два пъти дневно
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8-22,3	По 750 mg веднъж дневно
Пациенти на хемодиализа	3,75	Допълнителна доза от 750 mg трябва да се приложи интравенозно или интрамускулно в края на всяка диализа; в допълнение към парентералното приложение, цефутоксим натрий може да се прибави



		към разтвора за перитонеална диализа (обичайно 250 mg на всеки 2 литра диализен разтвор).
Пациенти с бъбречна недостатъчност на продължителна артериовенозна хемодиализа (CAVH) или високоскоростна хемофилтрация (HF) в реанимация.	7,9-12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	По 750 mg два пъти дневно; при нискоскоростна хемофилтрация, да се прилага дозировката, препоръчана при нарушена бъбречна функция.

Чернодробно нарушение

Цефуроксим се екскретира главно чрез бъбреците. При пациенти с чернодробна дисфункция не се очаква ефект върху фармакокинетиката на цефуроксим.

Начин на приложение

Лифурокс трябва да се прилага чрез интравенозна инжекция в продължение на 3 до 5 минути директно във вена или инфузионно чрез система капково или струйно за период от 30 до 60 минути, или чрез дълбока интрамускулна инжекция. За указания за разтваряне на лекарствения продукт преди приложение вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към цефуроксим или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с известна свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици.
- Анамнестични данни за тежка реакция на свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към друг вид бета-лактамни антибактериални средства (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Подобно на всички бета-лактамни антибактериални средства има съобщения за тежки и понякога летални реакции на свръхчувствителност. Има съобщения за реакции на свръхчувствителност с прогресия до синдром на Kounis (остър алергичен спазъм на коронарна артерия, който може да доведе до инфаркт на миокарда, вж. точка 4.8). В случай на развитие на тежки реакции на свръхчувствителност лечението с цефуроксим трябва да се преустанови незабавно и да се предприемат подходящи мерки за спешно лечение.

Преди започване на лечението трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефуроксим, към други цефалоспоринови или към други видове бета-лактамни средства. Цефуроксим трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за нетежки реакции на свръхчувствителност към други бета-лактамни средства.

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions – SCAR)

Във връзка с лечение с цефуроксим са съобщени тежки кожни нежелани реакции, включващи: синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8).

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за такава реакция, приложението на цефуроксим трябва незабавно да се



преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS, TEN или DRESS при употребата на цефутоксим, не трябва никога отново да се започва лечение с цефутоксим на този пациент.

Едновременно лечение с мощни диуретици или аминогликозиди

Високи дози цефалоспоринови антибиотици трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които по същото време се лекуват с мощни диуретици като фуросемид или с аминогликозиди. При тези комбинации е съобщавано за увреждане на бъбречната функция. При пациенти в старческа възраст и при пациенти с предхождащо бъбречно увреждане трябва да се проследява състоянието на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Свърххрастеж на нечувствителни микроорганизми

Употребата на цефутоксим може да доведе до свърххрастеж на *Candida*. Продължителното приложение може също да доведе до свърххрастеж на други нечувствителни микроорганизми (напр. ентерококи и *Clostridium difficile*), което може да наложи спиране на лечението (вж. точка 4.8).

Псевдомембранозен колит, свързан с прием на антибактериални средства, е съобщаван при прием на цефутоксим, като по тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария по време на или след приложението на цефутоксим (вж. точка 4.8). В тези случаи трябва да се обмисли спиране на лечението с цефутоксим и приложение на специфична терапия за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

Интраабдоминални инфекции

Поради спектъра си на активност цефутоксим не е подходящ за лечение на инфекции, причинени от Грам-отрицателни неферментиращи бактерии (вж. точка 5.1).

Повлияване на резултатите от диагностични тестове

Развитието на положителен тест на Кумбс, свързано с приложение на цефутоксим, може да повлияе на крътосаната проба за съвместимост при кръвопреливане (вж. точка 4.8).

Могат да се наблюдават незначителни отклонения при мед-редукционните тестове (на Benedict, Fehling, Clinitest). Това обаче не води до фалшиво положителни резултати, както може да се получи с някои други цефалоспоринови.

Тъй като при провеждане на ферицианиден тест могат да се получат фалшиво негативни резултати, за изследване на нивата на глюкоза в кръвта/плазмата при пациенти, приемащи цефутоксим натрий, се препоръчва приложението или на глюкозооксидазния, или на хексокиназния метод.

Интракамерно приложение и очни заболявания

Лифурокс не е предназначен за интракамерно приложение. Съобщавани са отделни случаи и групи от сериозни очни нежелани реакции след неразрешена интракамерна употреба на натриев цефутоксим, съставен от флакони, одобрени за интравенозно/интрамускулно приложение. Тези реакции включват оток на макулата, оток на ретината, отделяне на ретината, регионална токсичност, зрително увреждане, намалена зрителна острота, замъглено виждане, непрозрачност на роговицата и оток на роговицата.

Важна информация за помощните вещества

Лифурокс прах за инжекционен и инфузионен разтвор съдържа натрий. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета с ограничен прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Цефутоксим може да окаже влияние върху чревната флора, което води до понижена



реабсорбция на естроген и намалена ефикасност на комбинираните перорални контрацептиви. Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Не се препоръчва едновременно приложение с пробенецид. Едновременното приложение с пробенецид удължава екскрецията на антибиотика и води до повишена максимална плазмена концентрация.

Потенциално нефротоксични лекарства и бримкови диуретици

Лечението с високи дози цефалоспорици трябва да се провежда с повишено внимание при пациенти, които приемат мощни диуретици (като фуросемид) или потенциално нефротоксични продукти (като аминогликозидните антибиотици), тъй като нарушаване на бъбречната функция при използването на такива комбинации не може да се изключи.

Други взаимодействия

Определяне на стойностите на глюкоза в кръвта/плазмата: моля, вж. точка 4.4.

Едновременното приложение с перорални антикоагуланти може да доведе до повишаване на международното нормализирано съотношение (INR).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничено количество данни от употребата на цефуроксим при бременни жени.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Лифурокс трябва да се предписва на бременни жени само ако ползата превишава риска.

Установено е, че цефуроксим преминава през плацентата и достига терапевтични концентрации в амниотичната течност и кръв в пъпната връв след интрамускулно или интравенозно приложение при майката.

Кърмене

Цефуроксим се отделя в кърмата в малки количества. Не се очакват нежелани реакции при терапевтични дози, въпреки че не може да се изключи риск от развитие на диария и гъбична инфекция на лигавиците. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре терапията с цефуроксим, като се вземат под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на цефуроксим натрий върху фертилитета при хора. Репродуктивни проучвания върху животни не са показали ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на цефуроксим върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на известните нежелани реакции, обаче е слабо вероятно цефуроксим да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции са неутропения, еозинофилия, преходно повишаване на чернодробните ензими или билирубина, особено при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване, но няма данни за увреждане на черния дроб, и реакции на мястото на инжектиране.

Категоризирането на нежеланите лекарствени реакции по честота по-долу е приблизително, тъй като за повечето реакции не са налични подходящи данни за изчисляване на честотата. В допълнение честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цефуроксим, може да варира в зависимост от индикацията.

За определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции в категориите се много често до редки са използвани данни от клинични проучвания. Честотите на всички други нежелани лекарствени реакции (т.е. тези с честота < 1/10 000) са установени главно въз основа на



постмаркетингови данни и зависят от честотата на съобщаване на нежелани реакции, а не от реалната честота.

Всички свързани с лечението нежелани лекарствени реакции са изброени по-долу, съгласно MedDRA, по системено-органен клас, честота и степен на тежест. Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции: много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$; редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$; 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
<u>Инфекции и инфестации</u>			свръхрастеж на <i>Candida</i> , свръхрастеж на <i>Clostridium difficile</i>
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	неутропения, еозинофилия, понижена концентрация на хемоглобин	левкопения, положителен тест на Coomb's	тромбоцитопения, хемолитична анемия
<u>Нарушения на имунната система</u>			лекарствена треска, интерстициален нефрит, анафилаксия, кожен васкулит
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		стомашно-чревни смущения	псевдомембранозен колит
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	преходно повишаване на нивата на чернодробните ензими	преходно повишаване на билирубина	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		кожен обрив, уртикария и сърбеж	еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson, ангионевротичен едем; лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>			повишаване на серумния креатинин, повишаване на урейния азот в кръвта и понижаване на креатининовия клирънс (вж. точка 4.4)
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	реакции на мястото на инжектиране, което може да включва болка и тромбофлебит		



Сърдечни нарушения			Синдром на Kounis
Описание на избрани нежелани реакции Цефалоспорините като клас имат свойството да се абсорбират върху повърхността на мембраните на червените кръвни клетки и да реагират с антитела насочени срещу лекарството, в резултат на което да позитивират теста на Coombs (което може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане) и много рядко да причинят хемолитична анемия. Наблюдавано е преходно повишаване на серумните нива на чернодробните ензими или билирубин, което обикновено е обратимо. Болка на мястото на приложение на интрамускулна инжекция е по-вероятна при по-високи дози, но това едва ли може да бъде причина за прекъсване на лечението.			

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на цефутоксим натрий при деца е в съответствие с профила при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София, България

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до неврологични последствия, включително енцефалопатия, конвулсии и кома. При пациенти с бъбречно увреждане симптоми на предозиране могат да се появят, ако дозата не се понижава правилно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Серумните нива на цефутоксим могат да бъдат понижени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, втора генерация цефалоспорины, ATC код: J01DC02

Механизъм на действие

Цефутоксим инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена чрез свързване с пеницилин-свързващи протеини (PBPs). Това води до прекъсване на биосинтезата на клетъчната стена (пептидогликани) и след това до клетъчна лиза и смърт на клетката.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност към цефутоксим може да се дължи на един или повече от следните механизми:

- хидролиза чрез бета-лактамази, включително (но не ограничено до) бета-лактамази с разширен спектър (ESBLs), както и AmpC ензими, които могат да се индуцират и да трайно да се активират от потиснато състояние при определени аеробни Грам-отрицателни бактериални видове;



- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефуроксим;
- непропускливост на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефуроксим до пеницилин-свързващите протеини при Грам-отрицателни бактерии;
- бактериални ефлуксни помпи.

При микроорганизми, които са придобили резистентност към други инжекционни цефалоспорици, се очаква резистентност и към цефуроксим. В зависимост от механизма на резистентност, организмите с придобита резистентност към пеницилини могат да проявят намалена чувствителност или резистентност към цефуроксим.

Гранични стойности на цефуроксим натрий

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC), определени от Европейския комитет за изследване на антимикробна чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (EUCAST), са както следва:

Микроорганизъм	Гранични стойности (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus spp</i>	Забележка ³	Забележка ³
<i>Streptococcus A, B, C и G</i>	Забележка ⁴	Забележка ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus (груд)</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Гранични стойности, които не са свързани с вида ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹Граничните стойности на цефалоспорици за *Enterobacteriaceae* установяват всички клинично значими механизми на резистентност (включително ESBL и плазмид-медирана AmpC). Някои щамове, които продуцират бета-лактамази, са чувствителни или интермедиерни към 3-то или 4-то поколение цефалоспорици по тези гранични стойности и трябва да се съобщават като открити, т.е. наличието или липсата на ESBL сами по себе си не повлияват категоризирането по чувствителност. В много области откриването и категоризирането на ESBL е препоръчително или задължително за целите на контрол на инфекциите.

²Граничната стойност се отнася само за доза от 1,5 g x 3 и *E. coli*, *P. mirabilis* и *Klebsiella spp.*

³Чувствителността на стафилококите към цефалоспорици се извежда от метицилиновата чувствителност, с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, които нямат гранични стойности и не трябва да се прилагат за лечение на стафилококови инфекции.

⁴Чувствителността на бета-хемолитичните стрептококи от групи A, B, C и G към бета-лактамите се извежда от чувствителността към пеницилин.

⁵Граничните стойности се отнасят за дневни интравенозни дози от 750 mg x 3 и високи дози от най-малко 1,5 g x 3.

S = чувствителен, R = резистентен

Микробиологична чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира в различните географски области и с времето за избрани видове, и затова е необходима местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси съвет от специалисти, когато локалната честота на резистентност е такава, че поставя под въпрос приложимостта на цефуроксим поне при някои типове инфекции.

Цефуроксим обикновено е активен срещу следните микроорганизми *in vitro*:

Микроорганизми, които обикновено са чувствителни

Грам-положителни аероби:

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителен)*

Streptococcus pyogenes



<u><i>Streptococcus agalactiae</i></u>
<u><i>Streptococcus mitis</i> (групата viridans)</u>
<u>Грам-отрицателни аероби:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Микроорганизми, при които придобитата резистентност може да е проблем
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (групата viridians)
<u>Грам-отрицателни аероби:</u> <i>Citrobacter</i> spp. не вкл. <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. не вкл. <i>E. aerogenes</i> and <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (различни от <i>P. penneri</i> and <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Грам-положителни анаероби:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp
<u>Грам-отрицателни анаероби:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Наследствено резистентни микроорганизми
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Грам-отрицателни аероби:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Грам-положителни анаероби:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Грам-отрицателни анаероби:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Други:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

* Всички метицилин-резистентни *S. aureus* са резистентни на цефуроксим.

Доказано е, че *in vitro* активностите на цефуроксим и на аминогликозидните антибиотици в комбинация са най-малкото допълващи се, понякога с данни за синергизъм.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



След интрамускулно (i.m.) инжектиране на цефуроксим на здрави доброволци средните пикови серумни концентрации са от 27 до 35 $\mu\text{g/ml}$ за доза от 750 mg и от 33 до 40 $\mu\text{g/ml}$ за доза от 1 000 mg и се достигат в рамките на 30 до 60 минути след приложение. След интравенозно (i.v.) приложение на дози от 750 и 1 500 mg, на 15-тата минута серумните концентрации са съответно 50 и 100 $\mu\text{g/ml}$.

След i.m. и i.v. приложение при еднократна доза от 250 до 1 000 mg AUC и C_{max} се повишават линейно с повишаване на дозата. Няма данни за натрупване на цефуроксим в серума при здрави доброволци след повтарящо се интравенозно приложение на дози от 1 500 mg на всеки 8 часа.

Разпределение

В зависимост от метода на изследване се установява свързване с плазмените протеини между 33 и 50 %. Средният обем на разпределение варира от 9,3 до 15,8 l/1,73 m² след i.m. или i.v. приложение на дози от 250 до 1 000 mg. Концентрации на цефуроксим, надвишаващи минималните инхибиторни нива за често срещаните патогени могат да се постигнат в сливиците, синусите, бронхиалната лигавица, костите, плевралната течност, ставната течност, синовиалната течност, интерстициалните течности, жлъчката, храчките и вътреочната течност. Цефуроксим преминава кръвно-мозъчната бариера при възпаление на менингите.

Биотрансформация

Цефуроксим не се метаболизира.

Елиминиране

Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Серумният полуживот след интрамускулно или интравенозно приложение е приблизително 70 минути. Почти цялата доза (85-90 %) цефуроксим се екскретира непроменена с урината за 24 часа след приложение. Основната част от приетата доза се елиминира в първите 6 часа. Средният бъбречен клирънс е в граници от 114 до 170 ml/min/1,73 m² след i.m. или i.v. приложение на дози от 250 до 1 000 mg

Специални популации пациенти

Пол

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на цефуроксим между мъже и жени след еднократна болус i.v. инжекция на 1 000 mg цефуроксим под формата на натриева сол.

Старческа възраст

След i.m. или i.v. приложение абсорбцията, разпределението и екскрецията на цефуроксим при пациенти в старческа възраст са сходни с тези при по-млади пациенти с еквивалентна бъбречна функция. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, при тях определянето на дозата на цефуроксим трябва да става с повишено внимание, като проследяване на бъбречната функция може да е от полза (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Плазменият полуживот на цефуроксим е значително удължен при новородени в зависимост от гестационната възраст. Все пак, при по-големи кърмачета (на възраст > 3 седмици) и при деца серумният полуживот е 60 до 90 минути, и е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

Бъбречно увреждане

Цефуроксим се екскретира основно чрез бъбреците. Както при всички такива антибиотици, при пациенти със значително нарушена бъбречна функция (т.е. креатининов клирънс < 20 ml/минута) се препоръчва дозата на цефуроксим да се намали, за да се компенсира забавената екскреция (вж. точка 4.2). Цефуроксим се елиминира ефективно чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Тъй като цефуроксим се елиминира главно чрез бъбреците, не се очаква наличието на



чернодробна дисфункция да има ефект върху фармакокинетиката на цефуроксим.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

За цефалоспорините е установено, че най-важният фармакокинетичен/фармакодинамичен индекс, корелиращ с ефикасността *in vivo*, е тази част от дозовия интервал (% T), когато концентрацията на свободното вещество остава над минималната инхибираща концентрация (MIC) на цефуроксим за отделните таргетни видове (т.е. % T > MIC).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Гама глутамил трансептидазната активност в урината на пъхове се инхибира от различни цефалоспорини, обаче нивото на инхибиране с цефуроксим е по-ниско. Това може да е от значение за повлияване на клиничните лабораторни тестове при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.

6.2 Несъвместимости

Разтвор на натриев бикарбонат може да доведе до промяна в цвета на разтворите, поради което той не се препоръчва за разреждане на цефуроксим. Ако обаче е необходимо пациентите да получават натриев бикарбонат като венозна инфузия, цефуроксим може да бъде въвеждан посредством отделен венозен път.

Разтворът на цефуроксим не трябва да се смесва с аминогликозиди поради възможни взаимодействия.

6.3 Срок на годност

3 години.

След прибавяне на вода за инжекции разтворът се съхранява при температура от 2° до 8° в хладилник за период, не по-дълъг от 24 часа.

При съхранение цветът на приготвения разтвор и суспензията може да стане по-интензивен.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C .

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вж. точка 6.3.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, защитен от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лифурокс прах за инжекционен/инфузионен разтвор 750 mg във флакони от 1, 5 и 10 ml. По 1, 40 и 100 флакона в картонена кутия.

Лифурокс прах за инжекционен/инфузионен разтвор 1,5 g във флакони от 1, 5 и 10 ml. По 1, 10 и 100 флакона в картонена кутия.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Начин на приготвяне на инжекционния разтвор

За интрамускулно приложение:

Флаконът Лифурокс от 750 mg и 1,5 mg се разрежда с 3 ml, съответно 6 ml стерилна вода за инжекции и се разклаща до получаване на непрозрачна матова суспензия. Интрамускулна инжекция се извършва дълбоко интрамускулно след предварителна аспирация за избягване на проникване в съд.

За интравенозно приложение:

Флаконът Лифурокс от 750 mg се разтваря с най-малко 6 ml стерилна вода за инжекции и се разклаща до пълно разтваряне.

Флаконът Лифурокс от 1,5 g се разтваря с 15 ml стерилна вода за инжекции. Интравенозната инжекция се извършва бавно (за 3 до 5 минути) или със система, с която пациентът приема други продукти.

За инфузионно приложение:

Разтворът Лифурокс от 1,5 g се разрежда в 50-100 ml стерилна вода за инжекции или друг подходящ инфузионен разтвор, прибавя се към банка и се прави краткотрайна интравенозна инфузия (до 30 минути).

Суспензията е с бял до бледожълт цвят, а разтворът с бледожълт до тъмножълт цвят, което е свойство на активното вещество и не е свързано с ефективността и безопасността на продукта.

Съвместимости

Цефуроксим е съвместим с най-често използваните разтвори за инфузия и електролитни разтвори.

Цефуроксим натрий е съвместим със следните инфузионни разтвори:

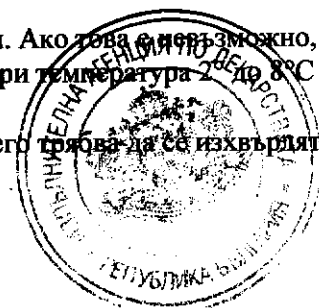
- натриев хлорид 0,9 % т./об. инжекционен разтвор;
- декстроза 5 % инжекционен разтвор;
- натриев хлорид 0,18 т./об. плюс 4% декстроза инжекционен разтвор;
- декстроза 5 % и натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор;
- декстроза 5 % и натриев хлорид 0,45 % инжекционен разтвор;
- декстроза 5 % и натриев хлорид 0,225 % инжекционен разтвор;
- декстроза 10 % инжекционен разтвор;
- инвертна захар 10 % във вода за инжекции;
- Ringer инжекционен разтвор;
- Ringer лактатен инжекционен разтвор;
- М/6 натриев лактат инжекционен разтвор;
- Смесен инжекционен разтвор на натриев лактат (разтвор на Hartmann) М/6 натриев лактат инжекционен разтвор.

Стабилността на цефуроксим натрий в 0,9% т./об. Натриев хлорид за инжектиране и в 5% декстроза за инжектиране не се повлиява от присъствието на хидрокортизон натриев фосфат. Установено е, че за 24 часа при стайна температура цефуроксим натрий е съвместим в следните разтвори за интравенозна инфузия:

- Хепарин (10 и 50 единици/ml в 0,9% натриев хлорид за инжектиране);
- Калиев хлорид (10 и 40 mEqL) в 0,9% натриев хлорид за инжектиране.

Желателно е разтворите да се използват веднага след приготвянето им. Ако това е невъзможно, приготвените разтвор и суспензия могат да се съхраняват до 24 часа при температура 2 до 8°C (в хладилник).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените лекарства” АД
бул. „Г.М.Димитров”№1
гр. София, 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лифурокс 750 mg прах за инжекционен/ инфузионен разтвор рег. № 20100103
Лифурокс 1,5 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор рег. № 20100102

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

Дата на първо разрешаване: 23 февруари 2010
Дата на подновяване: 26 февруари 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Февруари, 2023

