

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novocef, 250 mg, tabletki powlekane

Novocef, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) w postaci cefuroksymu aksetylu.

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) w postaci cefuroksymu aksetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe tabletki powlekane obustronnie wypukłe, o kształcie kapsułki, przedzielone linią na jednej stronie oraz z wytłoczeniem „CX 250” na drugiej stronie.

Białe tabletki powlekane obustronnie wypukłe, o kształcie kapsułki, przedzielone linią na jednej stronie oraz z wytłoczeniem „CX 500” na drugiej stronie.

Linia na tabletkach ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Novocef jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez bakterie wrażliwe na cefuroksym:

- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie gardła, zapalenie krtani, angina, zapalenie zatok obocznych nosa.
- zapalenie ucha środkowego
- zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, bakteryjne zapalenie płuc
- zakażenia układu moczowego: odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej
- zakażenia skóry i tkanek miękkich: czyraczność, liszajec, ropne zapalenie skóry (piodermia),
- borelioza (choroba z Lyme) – wczesna faza oraz zapobieganie jej późnym powikłaniom u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat.

Podjmując decyzję o leczeniu produktem Novocef należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Novocef w postaci tabletek powlekanych jest stosowany doustnie.

Tabletki powlekane należy przyjmować po posiłku w celu zapewnienia optymalnego wchłaniania, połykać w całości. Nie należy ich dzielić ani kruszyć.

Leczenie trwa zwykle od 5 do 10 dni.

Dawkowanie

Dorośli

W większości zakażeń zaleca się dawkę: 250 mg 2 razy na dobę.

Lekkie i średnio nasilone zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli: 250 mg 2 razy na dobę.

Ciężkie zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc: 500 mg 2 razy na dobę.

Zakażenia dróg moczowych: 125 mg 2 razy na dobę.

Odmiedniczkowe zapalenie nerek: zazwyczaj 250 mg 2 razy na dobę.

Borelioza: dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 500 mg 2 razy na dobę, przez 20 dni.

Terapia sekwencyjna

Zewnątrzszpitalne zapalenie płuc

Dożylnie 1,5 g cefuroksymu (w postaci cefuroksymu sodowego) co 12 godzin przez 48 do 72 godzin, następnie doustnie 500 mg cefuroksymu (w postaci cefuroksymu aksetylu) co 12 godzin przez 7 do 10 dni.

Bakteryjne zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli

Dożylnie lub dożylnie 750 mg cefuroksymu (w postaci cefuroksymu sodowego) co 12 godzin przez 48 do 72 godzin, a następnie doustnie 500 mg cefuroksymu (w postaci cefuroksymu aksetylu) co 12 godzin przez 5 do 10 dni.

Czas trwania terapii parenteralnej i doustnej zależy od nasilenia zakażenia i stanu klinicznego pacjenta.

Dzieci

Zwykle stosuje się 125 mg (lub 10 mg/kg mc.) 2 razy na dobę. Nie należy podawać dawki większej niż 250 mg na dobę. Należy dostosować dawkę do wieku i masy ciała dziecka.

Zapalenie ucha środkowego u dzieci od 3 miesięcy do 2 lat: podaje się dawkę 125 mg (lub 10 mg/kg mc.) 2 razy na dobę. Nie należy podawać dawki większej niż 250 mg na dobę.

Ciężkie zakażenia lub zapalenie ucha środkowego u dzieci powyżej 2 lat: 250 mg (lub 15 mg/kg mc.) 2 razy na dobę. Nie należy podawać dawki większej niż 500 mg na dobę.

W razie konieczności zastosowania dawki mniejszej lub większej niż 250 mg, dostępne są również tabletki o mocy 125 mg i 500 mg.

W razie konieczności zastosowania dawki mniejszej niż 125 mg oraz u dzieci, które nie mogą połknąć tabletki, zaleca się podanie cefuroksymu w postaci dostępnej na rynku zawiesiny doustnej.

Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów w podeszłym wieku, z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych dializie nie ma konieczności modyfikacji dawkowania podczas podawania leku w dawce nieprzekraczającej 1 g na dobę.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na antybiotyki cefalosporynowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego i (lub) ciężkie reakcje, występujące uprzednio po zastosowaniu penicyliny lub jakiegokolwiek innego antybiotyku beta-laktamowego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli po podaniu aksetylu cefuroksymu wystąpią reakcje nadwrażliwości, należy natychmiast odstawić ten antybiotyk i zastosować odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefuroksymu u pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości (zwłaszcza reakcje anafilaktyczne) na penicyliny lub inne antybiotyki β -laktamowe, z powodu możliwości wystąpienia alergii na te antybiotyki (tzw. alergia krzyżowa).

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi antybiotykami, stosowanie cefuroksymu może powodować nadmierny wzrost *Candida spp.* Długotrwałe podawanie cefuroksymu może doprowadzić do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych na antybiotyki (np. *Enterococcus spp.*, *Clostridium difficile*), co może powodować konieczność przerwania kuracji.

Znane są przypadki wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania. Dlatego w czasie stosowania antybiotyku lub po zakończeniu leczenia, należy wziąć pod uwagę taką diagnozę u pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zwłaszcza ciężka lub uporczywa. W lżejszych przypadkach wystarczy odstawić antybiotyk, w cięższych może być konieczne podanie doustne metronidazolu lub wankomycyny. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit ani innych działających zapierająco.

Zastosowanie cefuroksymu w leczeniu boreliozy może wywołać reakcję Jarischa-Herxheimera, objawiającą się gorączką, dreszczami, bólami głowy i mięśni, przyspieszeniem czynności serca i oddechu. Jest to częsta reakcja, ustępująca samoistnie, będąca wynikiem bakteriobójczego działania cefuroksymu lub innego antybiotyku na krętki *Borrelia burgdorferi*, wywołujące chorobę.

Podczas stosowania terapii sekwencyjnej moment zmiany antybiotyku na postać doustną zależy od nasilenia zakażenia, stanu klinicznego pacjenta oraz wrażliwości patogenu. Zmiany można dokonać wyłącznie po stwierdzeniu ewidentnej poprawy stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli poprawa nie następuje w czasie 72 godzin leczenia pozajelitowego, należy zweryfikować sposób leczenia. Należy zapoznać się z informacją dotyczącą stosowania produktu do leczenia parenteralnego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podobnie, jak inne antybiotyki, cefuroksym może zaburzać skład flory jelitowej, prowadząc do zmniejszonego wchłaniania estrogenów i do obniżenia skuteczności złożonych doustnych leków antykoncepcyjnych.

Jednoczesne stosowanie probenecydu powoduje zmniejszenie wydzielania kanalikowego cefuroksymu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania obu tych leków, gdyż może to spowodować zwiększone stężenie i przedłużone utrzymywanie się antybiotyku w surowicy. Stężenie cefuroksymu w surowicy zmniejsza się po dializach.

U pacjentów leczonych aksetylem cefuroksymu zaleca się oznaczanie stężenia glukozy we krwi jedną z metod enzymatycznych - z zastosowaniem oksydazy glukozowej lub heksokinazy.

Antybiotyk ten nie wpływa na wynik alkalicznej próby pikrynianowej na kreatyninę.

Cefuroksym, podobnie jak inne cefalosporyny, może powodować dodatni wynik testu Coombs'a. Zjawisko to może mieć znaczenie podczas wykonywania prób krzyżowych krwi.

4.6. Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Novocef można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Nie ma żadnych doświadczalnych dowodów na działanie toksyczne leku na zarodek i płód.

Laktacja

Cefuroksym jest wydzielany do mleka matki, dlatego należy go ostrożnie stosować u matek karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ produkt może powodować zawroty głowy, należy poinformować pacjenta o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Poniżej podano możliwe działania niepożądane w zależności od częstości występowania i z podziałem na grupy układowo-narządowe zgodnie z terminologią MedDRA, których dotyczą:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: kandydoza.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: eozynofilia.

Niezbyt często: dodatni odczyn Coombs'a, leukopenia (czasami nasiloną), trombocytopenia.

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna.

Antybiotyki z grupy cefalosporyn mają tendencję do adsorbowania się na powierzchni błony komórkowej krwinek czerwonych i reagują z przeciwciałami skierowanymi przeciwko cząsteczkom leku. Prowadzi to do wystąpienia dodatniego odczynu Coombs'a (co może mieć znaczenie podczas wykonywania prób krzyżowych krwi) oraz bardzo rzadko do niedokrwistości hemolitycznej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości obejmujące:

Niezbyt często: wysypki skórne.

Rzadko: pokrzywka, świąd skóry.

Bardzo rzadko: gorączka polekowa, choroba posurowicza, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: niestrawność, biegunka, nudności, ból brzucha.

Niezbyt często: wymioty.

Rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (tak jak w przypadku innych antybiotyków o szerokim zakresie działania).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: przemijające podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi (AspAT, AlAT, LDH).

Bardzo rzadko: żółtaczką (głównie zastoinową), zapalenie wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka. Patrz także: „Zaburzenia układu immunologicznego”.

Należy odstawić produkt Novocef w przypadku zaobserwowania następujących objawów: anafilaksji, choroby posurowiczej, wysypek, świądu, pokrzywki, rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka.

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie cefalosporyn prowadzić może do pobudzenia OUN i wystąpienia drgawek.

Hemodializa lub dializa otrzewnowa mogą zmniejszyć stężenie leku w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny drugiej generacji. *Kod ATC: J01DC02.*

Aksetyl cefuroksymu – substancja czynna produktu Novocef, jest prekursorem cefuroksymu. Cefuroksym jest półsyntetycznym antybiotykiem cefalosporynowym. Ze względu na spektrum działania przeciwbakteryjnego i oporność na hydrolizę przez bakteryjne β -laktamazy, klasyfikowany jest jako cefalosporyna II generacji.

Mechanizm działania

Cefuroksym aksetylu wykazuje działanie bakteriobójcze *in vivo* dzięki związkowi macierzystemu – cefuroksymowi. Wszystkie cefalosporyny (antybiotyki beta-laktamowe) hamują syntezę ściany komórkowej i są wybiórczymi inhibitorami syntezy peptydoglikanów. Początkowy etap działania polega na przyłączeniu leku do receptorów komórkowych, zwanych białkami wiążącymi penicyliny (PBP, ang. Penicillin-Binding Proteins). Po przyłączeniu antybiotyku beta-laktamowego do tych receptorów następuje zahamowanie reakcji przeniesienia fragmentu peptydowego i zablokowanie syntezy peptydoglikanu. Końcowym etapem jest liza komórki bakteryjnej.

Mechanizm oporności

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

- hydroliza przez beta-laktamazy; cefuroksym może być skutecznie hydrolizowany przez poszczególne beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i przez kodowany chromosomalnie enzym (AmpC), który może być indukowany lub jego zdolność syntezy może zostać trwale przywrócona u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do cefuroksymu;
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, ograniczająca dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicyliny w drobnoustrojach Gram-ujemnych;
- wpływ leku z komórki w mechanizmie pompy jonowej.

Metacyclinooporne gronkowce (MRS) wykazują oporność na wszystkie obecnie dostępne antybiotyki beta-laktamowe, w tym cefuroksym.

Penicylinooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* wykazują oporność krzyżową na cefalosporyny, takie jak cefuroksym, poprzez modyfikację białek wiążących penicyliny.

Szczepy *H. influenzae* nie wytwarzające beta laktamaz, oporne na ampicylinę (BLNAR), pomimo wrażliwości na ten antybiotyk *in vitro* należy uznać za oporne na cefuroksym.

Szczepy *Enterobacteriaceae*, zwłaszcza *Klebsiella spp.* i *Escherichia coli*, wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), mogą być klinicznie oporne na cefalosporyny pomimo stwierdzanej *in vitro* wrażliwości i należy uznać je za oporne.

Stężenia graniczne

Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST 2006 v. 1.1) określił następujące graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) cefuroksymu aksetylu:

	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1, 2}	≤8,0 µg/ml	R > 8,0 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	³	³
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	⁴	⁴

<i>S. pneumoniae</i>	≤0,25 µg/ml	>0,5 µg/ml
<i>H. influenzae</i>	≤0,12 µg/ml	>1,0 µg/ml
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,12 µg/ml	>2,0 µg/ml

- ¹ Wartości graniczne stężeń cefalosporyny w przypadku pałeczek *Enterobacteriaceae* będą wykazywać zmniejszoną wrażliwość, powodowaną przez większość ważnych beta-laktamaz w *Enterobacteriaceae*. Rzadko szczepy wytwarzające ESBL będą odnotowane jako wrażliwe. W celach kontroli zakażenia, epidemiologicznych i obserwacyjnych, laboratoria mogą zastosować specjalne testy do wykrywania i potwierdzenia wytwarzania ESBL.
- ² Dotyczy tylko niepowikłanych zakażeń dróg moczowych.
- ³ Wrażliwość bakterii *Staphylococcus* na cefalosporyny wywnioskowano na podstawie wrażliwości na metycylinę.
- ⁴ Wrażliwość bakterii *Streptococcus* grupy A, B, C i G można wywnioskować na podstawie ich wrażliwości na benzopenicyliny.

Wrażliwość

Przewaga występowania oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, dlatego wskazane jest korzystanie z miejscowych informacji o oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń.

Jeśli na podstawie wyżej wspomnianych informacji nie można jednoznacznie ustalić wrażliwości drobnoustrojów wywołujących niektóre zakażenia, należy zwrócić się o poradę do eksperta.

GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u>

<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus rettgeri</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ
<i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
GATUNKI OPORNE
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Serratia spp.</i>

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Aksetyl cefuroksymu dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. W błonie śluzowej jelit jest szybko hydrolizowany przez niespecyficzne esterazy i w postaci cefuroksymu przenika do krwi krążącej. Wchłanianie leku jest lepsze, jeżeli zostanie podany po posiłku.

Stężenie cefuroksymu w surowicy jest największe po upływie około 2-3 godzin po podaniu doustnym. Około 50% leku znajdującego się w surowicy wiąże się z białkami. Okres półtrwania w surowicy wynosi około 1,2 godziny. Jednoczesne podawanie probenecydu zwiększa powierzchnię pod krzywą stężenia w surowicy w czasie (AUC) o około 50%. Cefuroksym nie jest metabolizowany. Jest wydalany w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono istotnych działań poza wymienionymi w innych punktach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna,
Kroskarmeloza sodowa,
Sodu laurylosiarczan,
Krzemionka koloidalna bezwodna,
Wapnia stearynian,
Wapnia węglan,
Krospowidon.

Skład otoczki:

Hypromeloza E-5,
Glikol propylenowy,
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Al/PVC//Al, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10 tabletek powlekanych w blistrze.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35 – 959 Rzeszów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10338

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

07.04.2004 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO