ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЄВРОКСИМ

(EUROXIME)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить цефуроксиму натрію (еквівалентно цефуроксиму)

750 мг або 1,5 г.

Лікарська форма. Порошок для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий кристалічний порошок.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорини другої генерації. Код АТХ J01D C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Цефуроксим пригнічує синтез клітинної оболонки мікроорганізмів шляхом прикріплення до пеніцилінзв’язуючих білків (ПЗБ). Це зупиняє біосинтез клітинної стінки (пептидоглікану), що призводить до лізису та загибелі бактеріальних клітин.

Механізм резистентності

Бактеріальна резистентність до цефуроксиму може бути пов’язана з одним або декількома з таких механізмів:

- гідроліз бета-лактамазами, включаючи (але не обмежуючись) бета-лактамази розширеного спектру дії (БЛРС) і AmpC ферменти, які можуть бути індукованими або стабільно активованими у певних аеробних грамнегативних видів бактерій;

- зниження спорідненості ПЗБ для цефуроксиму;

- зовнішня мембранна непроникність, яка обмежує доступ цефуроксиму до ПЗБ у грамнегативних бактерій;

- бактеріальні ефлюксні насосні системи.

Очікується, що організми, які набули резистентність до інших ін’єкційних форм цефалоспоринів, є стійкими до цефуроксиму. Залежно від механізму резистентності, організми з набутою резистентністю до пеніцилінів можуть демонструвати зниження чутливості або резистентність до цефуроксиму.

Граничні концентрації цефуроксиму натрію

- Граничні мінімальні інгібуючі концентрації (MIK) цефуроксиму, встановлені Європейським комітетом з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) надано нижче:

Мікроорганізм	**Граничні концентрації (мг/л)**	
	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriaceae[1]	≤8[2]	>8
Staphylococcus spp.	Примітка[3]	Примітка[3]
Streptococcus A, B, C і G	Примітка[4]	Примітка[4]
Streptococcus pneumoniae	£0,5	>1
Streptococcus (інший)	£0,5	>0,5
Haemophilus influenzae	£1	>2
Moraxella catarrhalis	£4	>8
Граничні концентрації, не пов'язані з видами мікроорганізмів[1]	£4[5]	>8[5]

[1]Граничні концентрації для визначення активності цефалоспоринів відносно *Enterobacteriaceae* виявляють усі клінічно важливі механізми резистентності (включаючи БЛРС і AmpC, що кодуються плазмідами). Деякі штами, які продукують бета-лактамази, є чутливими або мають помірну резистентність до цефалоспоринів 3-го або 4-го покоління за цими граничними концентраціями й мають бути представлені, як визначені, тобто наявність або відсутність БЛРС сама по собі не впливає на категоризацію чутливості. У багатьох регіонах виявлення та характеристика БЛРС рекомендується або є обов’язковою з метою боротьби з інфекцією.
[2] Граничні концентрації стосуються тільки дози 1,5 г × 3 і штамів *E. coli, P. mirabilis* та *Klebsiella spp.*
[3] Чутливість стафілококів до цефалоспоринів витікає з чутливості до метициліну за винятком цефтазидиму, цефіксиму й цефтибутену, які не мають граничних концентрацій і не повинні використовуватися для лікування стафілококових інфекцій.
[4] Чутливість стрептококів групи A, B, C і G до цефалоспоринів витікає з чутливості до бензилпеніциліну.
[5] Граничні концентрації стосуються добової внутрішньовенної дози 750 мг × 3 та великої дози принаймні 1,5 г × 3.

Мікробіологічна чутливість

Набута резистентність до антибіотика відрізняється в різних регіонах та з часом для окремих мікроорганізмів. Бажано звернутися до місцевих даних з чутливості до антибіотика, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися до спеціаліста, якщо відомо про набуту резистентність до антибіотика й користь застосування лікарського засобу принаймні в лікуванні деяких видів інфекцій є сумнівною.

Цефуроксим зазвичай має активність щодо таких мікроорганізмів *in vitro*.

Чутливі штами
Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну)$, *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae*
Грамнегативні аероби: *Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis*
Мікроорганізми, для яких набута резистентність може становити проблему
Грампозитивні аероби: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mitis* (група віридане)
Грамнегативні аероби: *Citrobacter spp. не включаючи C. Freundii, Enterobacter spp., не включаючи E. aerogenes та E. Cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus spp., не включаючи P. penneri та P. Vulgaris, Providencia spp., Salmonella spp.*
Грампозитивні анаероби: *Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp.*
Грамнегативні анаероби: *Fusobacterium spp., Bacteroides spp.*

Мікроорганізми зі спадковою резистентністю
Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*
Грамнегативні аероби: *Acinetobacter spp., Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Proteus penneri, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa,* *Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia*
Грампозитивні анаероби: *Clostridium difficile*
Грамнегативні анаероби: *Bacteroides fragilis*
Інші: *Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Legionella spp.*

$Усі стійкі до метициліну *S. aureus* є стійкими до цефуроксиму.

In vitro Євроксим у комбінації з аміноглікозидними антибіотиками чинить щонайменше адитивну дію, інколи з ознаками синергізму.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після внутрішньом'язового (ВМ) введення цефуроксиму у здорових добровольців середні пікові концентрації в сироватці крові становили від 27 до 35 мкг/мл для дози 750 мг і від 33 до 40 мкг/мл для дози 1000 мг, і досягалися протягом 30–60 хвилин після введення. Через 15 хвилин після внутрішньовенної (ВВ) інфузії доз 750 мг та 1500 мг, концентрації у сироватці крові становили приблизно 50 і 100 мкг/мл відповідно.

Після ВМ та ВВ застосування показники AUC та C_{max} збільшуються лінійно зі збільшенням дози в межах одноразової дози в інтервалі від 250 мг до 1000 мг. Не було виявлено жодних доказів накопичення цефуроксиму в сироватці крові в здорових добровольців після повторної внутрішньовенної інфузії доз 1500 мг кожні 8 годин.

Розподіл

Рівень зв’язування з білками становить 33–50 % залежно від методики визначення. Середній об’єм розподілу становить від 9,3 до 15,8 л/1,73 м^2 після ВМ або ВВ застосування в діапазоні доз від 250 мг до 1000 мг. Концентрація цефуроксиму, що перевищує МІК для більшості розповсюджених патогенних мікроорганізмів, досягається в тканинах мигдаликів, носових пазух, слизовій оболонці бронхів, кістках, плевральній рідині, суглобовій рідині, синовіальній рідині, міжклітинній рідині, жовчі, мокротинні й внутрішньоочній рідині. Цефуроксим проникає крізь гематоенцефалічний бар’єр при запаленні мозкових оболонок.

Біотрансформація

Цефуроксим не метаболізується.

Виведення

Цефуроксим виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Період напіввиведення із сироватки крові після внутрішньом’язової або внутрішньовенної ін’єкції становить приблизно 70 хвилин. Протягом 24 годин від моменту введення препарат практично повністю (85–90 %) виділяється в незміненому стані із сечею. Більша частина препарату виводиться протягом перших 6 годин. Середній нирковий кліренс становить від 114 до 170 мл/хв/1,73 м^2 після ВМ або ВВ ін’єкції в межах дози від 250 до 1000 мг.

Особливі групи пацієнтів

Стать

Не було виявлено відмінностей у фармакокінетиці цефуроксиму в чоловіків і жінок після одноразової внутрішньовенної болюсної ін’єкції в дозі 1000 мг цефуроксиму у формі цефуроксиму натрію.

Пацієнти літнього віку

Після внутрішньом’язового або внутрішньовенного введення абсорбція, розподіл та екскреція цефуроксиму у пацієнтів літнього віку є подібними до результатів цих показників у молодих пацієнтів з еквівалентною функцією нирок. Оскільки пацієнти літнього віку, більш імовірно, мають знижену функцію нирок, слід з обережністю підбирати дозу цефуроксиму цій популяції, і контролювати функцію нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Період напіввиведення цефуроксиму із сироватки крові суттєво подовжується у новонароджених відповідно до гестаційного віку. Проте у немовлят віком > 3 тижнів та дітей період напіввиведення препарату із сироватки крові протягом 60–90 хвилин схожий до того, що спостерігається у дорослих.

Порушення функції нирок

Цефуроксим здебільшого виводиться нирками. Як і при застосуванні інших подібних антибіотиків, пацієнтам з вираженим порушенням функції нирок (наприклад, кліренс креатиніну <20 мл/хв) рекомендується зменшувати дозу цефуроксиму для компенсації більш

повільної екскреції препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Цефуроксим ефективно виводиться шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Порушення функції печінки

Оскільки цефуроксим переважно виводиться нирками, наявність порушення функції печінки, як очікується, не впливає на фармакокінетику цефуроксиму.

Фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія

Для цефалоспоринів найбільш важливий фармакокінетичний-фармакодинамічний індекс, корелюючий з *in vivo* ефективністю, це відсоток інтервалу дозування (% T) протягом якого концентрація вільної фракції препарата є вищою за рівень MIK цефуроксиму для окремих цільових штамів (тобто % T> MIK).

Клінічні характеристики.

Показання.

Євроксим призначений для лікування нижчезазначених інфекцій у дорослих та дітей, включаючи новонароджених (від народження) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

- Негоспітальна пневмонія.

- Загострення хронічного бронхіту.

- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит.

- Інфекції м’яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції.

- Інфекції черевної порожнини (див. розділ «Особливості застосування»)

- Профілактика виникнення інфекційних ускладнень після операцій на шлунково-кишковому тракті включаючи стравохід, після ортопедичних, гінекологічних операцій (у т.ч. кесарів розтин) та операцій на серцево-судинній системі.

При лікуванні та профілактиці інфекцій, спричинених анаеробними мікроорганізмами, цефуроксим слід застосовувати у поєднанні з відповідними додатковими антибактеріальними засобами.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо правильного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефуроксиму або до інших компонентів препарату.

Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків.

Наявність в анамнезі тяжкої гіперчутливості (наприклад, анафілактичні реакції) до інших бета-лактамних антибіотиків (пеніциліни, монобактами та карбапенеми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цефуроксим може впливати на флору кишечника, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Цефуроксим виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Одночасне застосування пробеніциду не рекомендовано. Одночасне введення пробеніциду сповільнює виведення антибіотика та спричинює підвищення його концентрації в сироватці крові.

Потенційні нефротоксичні препарати та петльові діуретики.

Цефалоспоринові антибіотики у високих дозах слід з обережністю призначати хворим, які отримують лікування сильнодіючими діуретиками (такими як фуросемід) або потенційними нефротоксичними препаратами (такими як аміноглікозидні антибіотики), оскільки випадки порушення функції нирок не можна виключити при такому поєднанні ліків.

Інші види взаємодій.

Стосовно визначення рівнів глюкози в плазмі крові: див. розділ «Особливості застосування».

Одночасне застосування з пероральними антикоагулянтами може призвести до підвищення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості

Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків повідомлялося про тяжкі та часом летальні реакції гіперчутливості. Повідомлялося про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Куніса – гострий алергічний коронарний артеріоспазм, який може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефуроксимом слід негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів.

Перед початком лікування слід визначити в пацієнта наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до цефуроксиму, інших цефалоспоринів або бета-лактамних лікарських засобів. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, у яких в анамнезі були реакції гіперчутливості на інші бета-лактамні антибіотики.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи: синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та DRESS-сидром, які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок, були зареєстровані у зв'язку з лікуванням цефуроксимом (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід проінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, цефуроксим слід негайно відмінити та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта при застосуванні цефуроксиму розвинулася серйозна реакція, така як ССД, ТЕН або DRESS-синдром, лікування цефуроксимом не можна поновлювати у цього пацієнта в жодному разі.

Одночасне лікування сильнодіючими діуретиками або аміноглікозидами

Цефалоспоринові антибіотики у високих дозах слід з обережністю призначати хворим, які одночасно отримують лікування сильнодіючими діуретиками, такими як фуросемід, або аміноглікозиди повідомлялося про випадки порушення функції нирок при такому поєднанні ліків. Функцію нирок необхідно моніторувати в цих хворих так само, як у хворих літнього віку, а також у пацієнтів з існуючою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосуання та дози»).

Надмірний ріст резистентних мікроорганізмів

Застосування цефуроксиму може призвести до надмірного росту грибка роду *Candida*. Тривале застосування цефуроксиму може призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів (таких як *Enterococci, Clostridium difficile*), що може потребувати припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні антибіотиків повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту різного ступеня тяжкості: від легкого до такого, загрожує життю. Тому важливо зважити на визначення цього діагнозу в пацієнтів, у яких виникла діарея під час або після застосування антибіотика (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути необхідність припинення терапії цефуроксимом та застосування специфічного лікування проти збудника *Clostridium difficile*. Не рекомендується застосовувати лікарські препарати, що пригнічують перистальтику кишечнику.

Інтракамеральне застосування та очні побічні реакції.

Євроксим не призначений для інтракамерального застосування. Індивідуальні випадки та ряд серйозних очних побічних реакцій були зареєстровані після інтракамерального застосування цефуроксиму натрію, призначеного для внутрішньовенного/внутрішньом'язового застосування. Ці реакції включали макулярний набряк, набряк сітківки, відшарування сітківки, токсичність сітківки, порушення зору, зниження гостроти зору, розмивання зору, помутніння рогівки і набряк рогівки.

Інфекції черевної порожнини

Через свій спектр активності цефуроксим не підходить для лікування інфекцій, спричинених

грамнегативними неферментуючими бактеріями (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Вплив на діагностичні тести

При лікуванні цефуроксимом були повідомлення про позитивний результат тесту Кумбса. Цей феномен може впливати на перехресну пробу на сумісність крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Може спостерігатися незначна інтерференція з методами редукції міді (Benedict's, Fehling's, Clinitest). Проте це не повинно призводити до хибнопозитивних результатів, як це може спостерігатися при застосуванні деяких інших цефалоспоринів.

Оскільки при фероціанідному тесті може спостерігатися хибнонегативний результат, для визначення рівня глюкози в крові/плазмі пацієнтам, які лікуються цефуроксимом натрію, рекомендується використовувати глюкозооксидазну або гексокіназну методики.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Лікарський засіб Євроксим (флакон по 750 мг) містить 42 мг натрію на флакон, що відповідає 2,1% рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослого.

Лікарський засіб Євроксим (флакон по 1.5 г) містить 83 мг натрію на флакон, що відповідає 4,15% рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослого.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму у вагітних. У дослідженнях на тваринах не виявлено репродуктивної токсичності. Євроксим слід призначати вагітним тільки у випадках, коли користь від застосування лікарського засобу переважає можливі ризики.

Цефуроксим проникає крізь плаценту й досягає терапевтичних рівнів у амніотичній рідині та пуповинній крові після внутрішньом'язової або внутрішньовенної дози для матері.

Годування груддю

Цефуроксим проникає в грудне молоко в незначній кількості. При застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу не очікується розвиток побічних реакцій, але не можна виключити ризик появи діареї чи грибкової інфекції слизових оболонок у дитини. Тому у зв'язку із цими реакціями необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення/утримання від терапії цефуроксимом, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.

Фертильність

Відсутні дані щодо впливу цефуроксиму натрію на фертильність у людей. У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах не зафіксовано впливу цього лікарського засобу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводилося жодних досліджень щодо впливу цефуроксиму на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Проте, з урахуванням відомих побічних реакцій, можна зробити висновок, що цефуроксим навряд чи буде впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Таблиця 1. Дорослі та діти з масою тіла ³ 40 кг

Показання	**Дозування**
Негоспітальна пневмонія та загострення хронічного бронхіту	750 мг кожні 8 годин (внутрішньовенно або внутрішньом’язово)
Інфекції м’яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції	
Інфекції черевної порожнини	
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит	1,5 г кожні 8 годин (внутрішньовенно або внутрішньом’язово)
Тяжкі інфекції	750 мг кожні 6 годин (внутрішньовенно) 1,5 г кожні 8 годин (внутрішньовенно)
Профілактика виникнення інфекцій після операцій на шлунково-кишковому тракті, після ортопедичих, гінекологічних операцій (у т.ч. кесарів розтин)	1,5 г під час введення анестезії. Можна доповнити двома дозами по 750 мг (внутрішньом’язово) через 8 годин і 16 годин
Профілактика виникнення інфекцій після серцево-судинних операцій та операцій на стравоході	1,5 г під час введення анестезії, а потім 750 мг (внутрішньом’язово) кожні 8 годин протягом ще 24 годин

Таблиця 2. Діти з масою тіла < 40 кг

Показання	**Немовлята та діти віком > 3 тижнів та діти з масою тіла < 40 кг**	**Немовлята (від народження до 3 тижнів)**

Негоспітальна пневмонія	від 30 до 100 мг/кг/добу (внутрішньовенно) розділених на 3 або 4 дози; для більшості інфекцій оптимальною дозою є 60 мг/кг/добу	від 30 до 100 мг/кг/добу (внутрішньовенно) розділених на 2 або 3 дози
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит		
Інфекції м’яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції		
Інфекції черевної порожнини		

Порушення функції нирок

Цефуроксим здебільшого виводиться нирками. Тому, як і при застосуванні інших подібних антибіотиків, пацієнтам з вираженим порушенням функції нирок рекомендується зменшувати дозу Євроксиму для компенсації більш повільної екскреції препарату.

Таблиця 3. Рекомендовані дози препарату Євроксим при порушенні функції нирок

Кліренс креатиніну	**T½ (години)**	**Дозування (мг)**
> 20 мл/хв/1,73 м^2	1,7–2,6	Немає необхідності зменшувати стандартну дозу (750 мг - 1,5 г три рази на добу).
10–20 мл/хв/1,73 м^2	4,3–6,5	750 мг двічі на добу
< 10 мл/хв/1,73 м^2	14,8–22,3	750 мг один раз на добу
Пацієнти, які проходять гемодіаліз	3,75	При гемодіалізі потрібно вводити 750 мг внутрішньовенно або внутрішньом’язово наприкінці кожного сеансу діалізу. Додатково до парентерального введення цефуроксим натрію можна додавати до перитонеальної діалізної рідини (зазвичай 250 мг на кожні 2 літри діалізної рідини).
Пацієнти з нирковою недостатністю, які перебувають на безперервному артеріовенозному гемодіалізі (БАВГ) або високопоточній гемофільтрації (ВПГ) у відділеннях інтенсивної терапії	7,9–12,6 (БАВГ) 1,6 (ВПГ)	750 мг двічі на добу. Пацієнтам, які перебувають на низькопоточній гемофільтрації, потрібно дотримуватись схеми дозування як для лікування при порушенні функції нирок.

Порушення функції печінки

Цефуроксим переважно виводиться нирками. У пацієнтів з дисфункцією печінки не виявлено впливу на фармакокінетику цефуроксиму.

Спосіб застосування

Євроксим слід вводити шляхом внутрішньовенної ін’єкції протягом 3–5 хвилин безпосередньо у

вену або через крапельну трубку або інфузію протягом 30–60 хвилин або шляхом глибокої внутрішньом’язової ін’єкції.

Місцем для внутрішньом’язової ін’єкції є великий сідничний м’яз і в одне місце слід вводити не більше 750 мг. Дози понад 1,5 г слід вводити внутрішньовенно.

Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед введенням

–

	Додаткові об’єми та концентрації, які можуть бути корисними, коли необхідні фракціновані дози			
Об’єм флакона	Способи застосування	Фізичний стан	Кількість води, що додається (мл)	Приблизна концентрація цефуроксиму (мг/мл)**
	750 мг порошку для приготування розчину для ін’єкції або інфузії			
750 мг	внутрішньом’язово внутрішньовенно болюсно внутрішньовенна інфузія	суспензія розчин розчин	3 мл щонайменше 6 мл щонайменше 6 мл	216 116 116
	1,5 г порошку для приготування розчину для ін’єкції або інфузії			
1,5 г	внутрішньом’язово внутрішньовенно болюсно внутрішньовенна інфузія	суспензія розчин розчин	6 мл щонайменше 15 мл 15 мл*	216 94 94

* Відновлений розчин для додавання до 50 або 100 мл сумісної інфузійної рідини (див. інформацію про сумісність нижче).

** *Отриманий об’єм розчину цефуроксиму у відновленому середовищі підвищується через коефіцієнт переміщення лікарської речовини, що призводить до перерахованих концентрацій в мг/мл.*

Сумісність

1,5 г Євроксиму, розчиненого у 15 мл води для ін’єкцій, можна застосовувати разом з ін’єкцією метронідазолу (500 мг/100 мл), обидва препарати зберігають свою активність протягом 24 годин при температурі нижче 25 °C.

1,5 г Євроксиму сумісні з 1 г азлоциліну (в 15 мл розчинника) або з 5 г (в 50 мл розчинника) протягом 24 годин при температурі 4 °C та 6 годин при температурі до 25 °C.

Євроксим (5 мг/мл) можна зберігати протягом 24 годин при температурі 25 °C у 5 % або 10 % розчині ксилітолу для ін’єкцій.

Євроксим сумісний з розчинами, що містять до 1 % лідокаїну гідрохлориду.

Євроксим сумісний з більшістю загальновживаних розчинів для внутрішньовенних ін’єкцій. Він зберігає свої властивості протягом 24 годин при кімнатній температурі в таких розчинах: 0,9 % розчин хлориду натрію для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози для ін’єкцій; 0,18 % розчин хлориду

натрію з 4 % розчином глюкози для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,9 % розчином хлориду натрію для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,45 % розчином хлориду натрію для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,225 % розчином хлориду натрію для ін’єкцій; 10 % розчин глюкози для ін’єкцій; 10 % розчин інвертованої глюкози у воді для ін’єкцій; розчин Рінгера; розчин Рінгера-лактату; М/6 розчин натрію лактату; розчин Хартмана.

Стабільність Євроксиму в 0,9 % розчині хлориду натрію для ін’єкцій з 5 % розчином глюкози не змінюється при наявності гідрокортизону натрію фосфату.

Євроксим також сумісний протягом 24 годин при кімнатній температурі при розведенні у розчині для інфузій:

- з гепарином (10 або 50 одиниць/мл) у 0,9 % розчині хлориду натрію для ін’єкцій;

- з розчином хлориду калію (10 або 40 мекв/л) у 0,9 % розчині хлориду натрію для ін’єкцій.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Застосовується дітям з перших днів життя. Профіль безпеки застосування цефуроксиму в дітей відповідає аналогічному профілю в дорослих пацієнтів.

Передозування.

При передозуванні можливі неврологічні ускладнення, включаючи енцефалопатію, судоми та кому. Симптоми передозування можуть виникати, якщо доза лікарського засобу не була відповідним чином скоригована для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Рівень цефуроксиму в сироватці крові можна зменшити шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями є нейтропенія, еозинофілія, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів або білірубіну, особливо в пацієнтів з існуючим захворюванням печінки, але даних про шкідливий вплив на печінку та реакції в місці введення немає.

Частота виникнення побічних реакцій, наведена нижче, є приблизною, оскільки для більшості реакцій немає достатніх даних для такого підрахунку. Крім того, частота випадків побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням цефуроксиму, варіюється залежно від показань.

Для класифікації побічних ефектів від дуже частих до поодиноких було використано дані клінічних досліджень. Частота інших побічних ефектів (наприклад < 1 на 10 000) наведена, головним чином, за даними післяреєстраційного застосування й відображає частоту надходження даних про побічну дію більше, ніж частоту їх виникнення.

Усі побічні реакції, пов’язані з лікуванням, наведено нижче за класами систем органів, частотою виникнення й ступенем тяжкості згідно з класифікацією MedDRA. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ³ 1/10; часто ³ 1/100 до < 1/10; нечасто ³ 1/1000 до < 1/100; рідко ³ 1/10 000 до < 1/1 000; дуже рідко < 1/10 000 і частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

Клас систем органів	**Часто**	**Нечасто**	**Невідомо**
Інфекції та інвазії			Надмірний ріст *Candida* або *Clostridium difficile*
З боку системи крові та лімфатичної системи	Нейтропенія, еозинофілія, зниження рівня гемоглобіну	Лейкопенія, позитивний тест Кумбса	Тромбоцитопенія, гемолітична анемія
З боку імунної системи			Медикаментозна лихоманка, інтерстиціальний нефрит, анафілаксія, шкірний васкуліт
З боку серця			Синдром Куніса
З боку шлунково-кишкового тракту		Дискомфорт у травному тракті	Псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку печінки й жовчовивідних шляхів	Транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів	Транзиторне підвищення рівня білірубіну	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Шкірний висип, кропив’янка й свербіж	Мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Збільшення рівня креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові та зменшення рівня кліренсу креатиніну (див. розділ «Особливості застосування»)
Загальні розлади та реакції в місці введення	Реакції в місці введення, що можуть включати біль і тромбофлебіт		

Опис окремих побічних реакцій Цефалоспорини як клас мають властивість абсорбуватися на поверхні мембрани еритроцитів та взаємодіяти з антитілами, що може призвести до позитивного результату тесту Кумбса (який може впливати на перехресну пробу на сумісність крові) та дуже рідко до гемолітичної анемії. Транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів або білірубіну в сироватці крові було оборотним за своїм характером. Імовірність виникнення болю в місці внутрішньом'язового введення є більшою при застосуванні великих доз. Однак це навряд чи може бути причиною припинення лікування.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Євроксим не слід змішувати в одному шприці з аміноглікозидними антибіотиками.

pH 2,74 % розчину бікарбонату натрію для ін'єкцій істотно впливає на колір розчину, тому цей розчин не рекомендується для розведення Євроксиму. Однак у разі необхідності, якщо хворий отримує розчин бікарбонату натрію внутрішньовенно шляхом інфузії, Євроксим можна ввести безпосередньо в трубку крапельниці.

Упаковка. Порошок у флаконах з прозорого скла. По 1 або по 10 флаконів в коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЕйСіЕс Добфар С.П.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа Алессандро Флемінг, 2, Верона (ВР), 37135, Італія.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЄВРОКСИМ

(EUROXIME)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить цефуроксиму натрію (еквівалентно цефуроксиму)

750 мг або 1,5 г.

Лікарська форма. Порошок для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий кристалічний порошок.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорини другої генерації. Код АТХ J01D C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Цефуроксим пригнічує синтез клітинної оболонки мікроорганізмів шляхом прикріплення до пеніцилінзв’язуючих білків (ПЗБ). Це зупиняє біосинтез клітинної стінки (пептидоглікану), що призводить до лізису та загибелі бактеріальних клітин.

Механізм резистентності

Бактеріальна резистентність до цефуроксиму може бути пов’язана з одним або декількома з таких механізмів:

- гідроліз бета-лактамазами, включаючи (але не обмежуючись) бета-лактамази розширеного спектру дії (БЛРС) і AmpC ферменти, які можуть бути індукованими або стабільно активованими у певних аеробних грамнегативних видів бактерій;

- зниження спорідненості ПЗБ для цефуроксиму;

- зовнішня мембранна непроникність, яка обмежує доступ цефуроксиму до ПЗБ у грамнегативних бактерій;

- бактеріальні ефлюксні насосні системи.

Очікується, що організми, які набули резистентність до інших ін’єкційних форм цефалоспоринів, є стійкими до цефуроксиму. Залежно від механізму резистентності, організми з набутою резистентністю до пеніцилінів можуть демонструвати зниження чутливості або резистентність до цефуроксиму.

Граничні концентрації цефуроксиму натрію

- Граничні мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) цефуроксиму, встановлені Європейським комітетом з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) надано нижче:

Мікроорганізм	**Граничні концентрації (мг/л)**	
	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriaceae[1]	≤8[2]	>8
Staphylococcus spp.	Примітка[3]	Примітка[3]
Streptococcus A, B, C і G	Примітка[4]	Примітка[4]
Streptococcus pneumoniae	£0,5	>1
Streptococcus (інший)	£0,5	>0,5
Haemophilus influenzae	£1	>2
Moraxella catarrhalis	£4	>8
Граничні концентрації, не пов'язані з видами мікроорганізмів[1]	£4[5]	>8[5]
[1]Граничні концентрації для визначення активності цефалоспоринів відносно *Enterobacteriaceae* виявляють усі клінічно важливі механізми резистентності (включаючи БЛРС і AmpC, що кодуються плазмідами). Деякі штами, які продукують бета-лактамази, є чутливими або мають помірну резистентність до цефалоспоринів 3-го або 4-го покоління за цими граничними концентраціями й мають бути представлені, як визначені, тобто наявність або відсутність БЛРС сама по собі не впливає на категоризацію чутливості. У багатьох регіонах виявлення та характеристика БЛРС рекомендується або є обов’язковою з метою боротьби з інфекцією. [2] Граничні концентрації стосуються тільки дози 1,5 г × 3 і штамів *E. coli, P. mirabilis* та *Klebsiella spp.* [3] Чутливість стафілококів до цефалоспоринів витікає з чутливості до метициліну за винятком цефтазидиму, цефіксиму й цефтибутену, які не мають граничних концентрацій і не повинні використовуватися для лікування стафілококових інфекцій. [4] Чутливість стрептококів групи A, B, C і G до цефалоспоринів витікає з чутливості до бензилпеніциліну. [5] Граничні концентрації стосуються добової внутрішньовенної дози 750 мг × 3 та великої дози принаймні 1,5 г × 3.		

Мікробіологічна чутливість

Набута резистентність до антибіотика відрізняється в різних регіонах та з часом для окремих мікроорганізмів. Бажано звернутися до місцевих даних з чутливості до антибіотика, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися до спеціаліста, якщо відомо про набуту резистентність до антибіотика й користь застосування лікарського засобу принаймні в лікуванні деяких видів інфекцій є сумнівною.

Цефуроксим зазвичай має активність щодо таких мікроорганізмів *in vitro*.

Чутливі штами
Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну)$, *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae*
Грамнегативні аероби: *Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis*
Мікроорганізми, для яких набута резистентність може становити проблему
Грампозитивні аероби: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mitis* (група віріданс)
Грамнегативні аероби: *Citrobacter spp. не включаючи C. Freundii, Enterobacter spp., не включаючи E. aerogenes та E. Cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus spp., не включаючи P. penneri та P. Vulgaris, Providencia spp., Salmonella spp.*
Грампозитивні анаероби: *Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp.*
Грамнегативні анаероби: *Fusobacterium spp., Bacteroides spp.*

Мікроорганізми зі спадковою резистентністю
Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*
Грамнегативні аероби: *Acinetobacter spp., Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Proteus penneri, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa,* *Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia*
Грампозитивні анаероби: *Clostridium difficile*
Грамнегативні анаероби: *Bacteroides fragilis*
Інші: *Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Legionella spp.*

$Усі стійкі до метициліну *S. aureus* є стійкими до цефуроксиму.

In vitro Євроксим у комбінації з аміноглікозидними антибіотиками чинить щонайменше адитивну дію, інколи з ознаками синергізму.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після внутрішньом'язового (ВМ) введення цефуроксиму у здорових добровольців середні пікові концентрації в сироватці крові становили від 27 до 35 мкг/мл для дози 750 мг і від 33 до 40 мкг/мл для дози 1000 мг, і досягалися протягом 30–60 хвилин після введення. Через 15 хвилин після внутрішньовенної (ВВ) інфузії доз 750 мг та 1500 мг, концентрації у сироватці крові становили приблизно 50 і 100 мкг/мл відповідно.

Після ВМ та ВВ застосування показники AUC та C_{max} збільшуються лінійно зі збільшенням дози в межах одноразової дози в інтервалі від 250 мг до 1000 мг. Не було виявлено жодних доказів накопичення цефуроксиму в сироватці крові в здорових добровольців після повторної внутрішньовенної інфузії доз 1500 мг кожні 8 годин.

Розподіл

Рівень зв'язування з білками становить 33–50 % залежно від методики визначення. Середній

об’єм розподілу становить від 9,3 до 15,8 л/1,73 $м^2$ після ВМ або ВВ застосування в діапазоні доз від 250 мг до 1000 мг. Концентрація цефуроксиму, що перевищує МІК для більшості розповсюджених патогенних мікроорганізмів, досягається в тканинах мигдаликів, носових пазух, слизовій оболонці бронхів, кістках, плевральній рідині, суглобовій рідині, синовіальній рідині, міжклітинній рідині, жовчі, мокротинні й внутрішньоочній рідині. Цефуроксим проникає крізь гематоенцефалічний бар’єр при запаленні мозкових оболонок.

Біотрансформація

Цефуроксим не метаболізується.

Виведення

Цефуроксим виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Період напіввиведення із сироватки крові після внутрішньом’язової або внутрішньовенної ін’єкції становить приблизно 70 хвилин. Протягом 24 годин від моменту введення препарат практично повністю (85–90 %) виділяється в незміненому стані із сечею. Більша частина препарату виводиться протягом перших 6 годин. Середній нирковий кліренс становить від 114 до 170 мл/хв/1,73 $м^2$ після ВМ або ВВ ін’єкції в межах дози від 250 до 1000 мг.

Особливі групи пацієнтів

Стать

Не було виявлено відмінностей у фармакокінетиці цефуроксиму в чоловіків і жінок після одноразової внутрішньовенної болюсної ін’єкції в дозі 1000 мг цефуроксиму у формі цефуроксиму натрію.

Пацієнти літнього віку

Після внутрішньом’язового або внутрішньовенного введення абсорбція, розподіл та екскреція цефуроксиму у пацієнтів літнього віку є подібними до результатів цих показників у молодих пацієнтів з еквівалентною функцією нирок. Оскільки пацієнти літнього віку, більш імовірно, мають знижену функцію нирок, слід з обережністю підбирати дозу цефуроксиму цій популяції, і контролювати функцію нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Період напіввиведення цефуроксиму із сироватки крові суттєво подовжується у новонароджених відповідно до гестаційного віку. Проте у немовлят віком > 3 тижнів та дітей період напіввиведення препарату із сироватки крові протягом 60–90 хвилин схожий до того, що спостерігається у дорослих.

Порушення функції нирок

Цефуроксим здебільшого виводиться нирками. Як і при застосуванні інших подібних антибіотиків, пацієнтам з вираженим порушенням функції нирок (наприклад, кліренс креатиніну <20 мл/хв) рекомендується зменшувати дозу цефуроксиму для компенсації більш повільної екскреції препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Цефуроксим

ефективно виводиться шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Порушення функції печінки

Оскільки цефуроксим переважно виводиться нирками, наявність порушення функції печінки, як очікується, не впливає на фармакокінетику цефуроксиму.

Фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія

Для цефалоспоринів найбільш важливий фармакокінетичний-фармакодинамічний індекс, корелюючий з *in vivo* ефективністю, це відсоток інтервалу дозування (% T) протягом якого концентрація вільної фракції препарата є вищою за рівень MIK цефуроксиму для окремих цільових штамів (тобто % T> MIK).

Клінічні характеристики.

Показання.

Євроксим призначений для лікування нижчезазначених інфекцій у дорослих та дітей, включаючи новонароджених (від народження) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

- Негоспітальна пневмонія.

- Загострення хронічного бронхіту.

- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит.

- Інфекції м’яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції.

- Інфекції черевної порожнини (див. розділ «Особливості застосування»)

- Профілактика виникнення інфекційних ускладнень після операцій на шлунково-кишковому тракті включаючи стравохід, після ортопедичних, гінекологічних операцій (у т.ч. кесарів розтин) та операцій на серцево-судинній системі.

При лікуванні та профілактиці інфекцій, спричинених анаеробними мікроорганізмами, цефуроксим слід застосовувати у поєднанні з відповідними додатковими антибактеріальними засобами.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо правильного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефуроксиму або до інших компонентів препарату.

Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків.

Наявність в анамнезі тяжкої гіперчутливості (наприклад, анафілактичні реакції) до інших бета-лактамних антибіотиків (пеніциліни, монобактами та карбапенеми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цефуроксим може впливати на флору кишечника, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Цефуроксим виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Одночасне застосування пробеніциду не рекомендовано. Одночасне введення пробеніциду сповільнює виведення антибіотика та спричинює підвищення його концентрації в сироватці крові.

Потенційні нефротоксичні препарати та петльові діуретики.

Цефалоспоринові антибіотики у високих дозах слід з обережністю призначати хворим, які отримують лікування сильнодіючими діуретиками (такими як фуросемід) або потенційними нефротоксичними препаратами (такими як аміноглікозидні антибіотики), оскільки випадки порушення функції нирок не можна виключити при такому поєднанні ліків.

Інші види взаємодій.

Стосовно визначення рівнів глюкози в плазмі крові: див. розділ «Особливості застосування».

Одночасне застосування з пероральними антикоагулянтами може призвести до підвищення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості

Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків повідомлялося про тяжкі та часом летальні реакції гіперчутливості. Повідомлялося про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Куніса – гострий алергічний коронарний артеріоспазм, який може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефуроксимом слід негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів.

Перед початком лікування слід визначити в пацієнта наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до цефуроксиму, інших цефалоспоринів або бета-лактамних лікарських засобів. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, у яких в анамнезі були реакції гіперчутливості на інші бета-лактамні антибіотики.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи: синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та DRESS-сидром, які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок, були зареєстровані у зв'язку з лікуванням цефуроксимом (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід проінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, цефуроксим слід негайно відмінити та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта при застосуванні цефуроксиму розвинулася серйозна реакція, така як ССД, ТЕН або DRESS-синдром, лікування цефуроксимом не можна поновлювати у цього пацієнта в жодному разі.

Одночасне лікування сильнодіючими діуретиками або аміноглікозидами

Цефалоспоринові антибіотики у високих дозах слід з обережністю призначати хворим, які одночасно отримують лікування сильнодіючими діуретиками, такими як фуросемід, або аміноглікозиди повідомлялося про випадки порушення функції нирок при такому поєднанні ліків. Функцію нирок необхідно моніторувати в цих хворих так само, як у хворих літнього віку, а також у пацієнтів з існуючою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосуання та дози»).

Надмірний ріст резистентних мікроорганізмів

Застосування цефуроксиму може призвести до надмірного росту грибка роду *Candida*. Тривале застосування цефуроксиму може призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів (таких як *Enterococci, Clostridium difficile*), що може потребувати припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні антибіотиків повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту різного ступеня тяжкості: від легкого до такого, загрожує життю. Тому важливо зважити на визначення цього діагнозу в пацієнтів, у яких виникла діарея під час або після застосування антибіотика (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути необхідність припинення терапії цефуроксимом та застосування специфічного лікування проти збудника *Clostridium difficile*. Не рекомендується застосовувати лікарські препарати, що пригнічують перистальтику кишечнику.

Інтракамеральне застосування та очні побічні реакції.

Євроксим не призначений для інтракамерального застосування. Індивідуальні випадки та ряд серйозних очних побічних реакцій були зареєстровані після інтракамерального застосування цефуроксиму натрію, призначеного для внутрішньовенного/внутрішньом'язового застосування. Ці реакції включали макулярний набряк, набряк сітківки, відшарування сітківки, токсичність сітківки, порушення зору, зниження гостроти зору, розмивання зору, помутніння рогівки і набряк рогівки.

Інфекції черевної порожнини

Через свій спектр активності цефуроксим не підходить для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними неферментуючими бактеріями (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Вплив на діагностичні тести

При лікуванні цефуроксимом були повідомлення про позитивний результат тесту Кумбса. Цей феномен може впливати на перехресну пробу на сумісність крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Може спостерігатися незначна інтерференція з методами редукції міді (Benedict’s, Fehling’s, Clinitest). Проте це не повинно призводити до хибнопозитивних результатів, як це може спостерігатися при застосуванні деяких інших цефалоспоринів.

Оскільки при фероціанідному тесті може спостерігатися хибнонегативний результат, для визначення рівня глюкози в крові/плазмі пацієнтам, які лікуються цефуроксимом натрію, рекомендується використовувати глюкозооксидазну або гексокіназну методики.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Лікарський засіб Євроксим (флакон по 750 мг) містить 42 мг натрію на флакон, що відповідає 2,1% рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослого.

Лікарський засіб Євроксим (флакон по 1.5 г) містить 83 мг натрію на флакон, що відповідає 4,15% рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослого.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму у вагітних. У дослідженнях на тваринах не виявлено репродуктивної токсичності. Євроксим слід призначати вагітним тільки у випадках, коли користь від застосування лікарського засобу переважає можливі ризики.

Цефуроксим проникає крізь плаценту й досягає терапевтичних рівнів у амніотичній рідині та пуповинній крові після внутрішньом’язової або внутрішньовенної дози для матері.

Годування груддю

Цефуроксим проникає в грудне молоко в незначній кількості. При застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу не очікується розвиток побічних реакцій, але не можна виключити ризик появи діареї чи грибкової інфекції слизових оболонок у дитини. Тому у зв’язку із цими реакціями необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення/утримання від терапії цефуроксимом, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.

Фертильність

Відсутні дані щодо впливу цефуроксиму натрію на фертильність у людей. У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах не зафіксовано впливу цього лікарського засобу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводилося жодних досліджень щодо впливу цефуроксиму на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Проте, з урахуванням відомих побічних реакцій, можна зробити висновок, що цефуроксим навряд чи буде впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Таблиця 1. Дорослі та діти з масою тіла [3] 40 кг

Показання	**Дозування**
Негоспітальна пневмонія та загострення хронічного бронхіту	750 мг кожні 8 годин (внутрішньовенно або внутрішньом’язово)
Інфекції м’яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції	
Інфекції черевної порожнини	
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит	1,5 г кожні 8 годин (внутрішньовенно або внутрішньом’язово)
Тяжкі інфекції	750 мг кожні 6 годин (внутрішньовенно) 1,5 г кожні 8 годин (внутрішньовенно)
Профілактика виникнення інфекцій після операцій на шлунково-кишковому тракті, після ортопедичих, гінекологічних операцій (у т.ч. кесарів розтин)	1,5 г під час введення анестезії. Можна доповнити двома дозами по 750 мг (внутрішньом’язово) через 8 годин і 16 годин
Профілактика виникнення інфекцій після серцево-судинних операцій та операцій на стравоході	1,5 г під час введення анестезії, а потім 750 мг (внутрішньом’язово) кожні 8 годин протягом ще 24 годин

Таблиця 2. Діти з масою тіла < 40 кг

Показання	**Немовлята та діти віком > 3 тижнів та діти з масою тіла < 40 кг**	**Немовлята (від народження до 3 тижнів)**
Негоспітальна пневмонія	від 30 до 100 мг/кг/добу (внутрішньовенно) розділених на 3 або 4 дози; для більшості інфекцій оптимальною дозою є 60 мг/кг/добу	від 30 до 100 мг/кг/добу (внутрішньовенно) розділених на 2 або 3 дози
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит		
Інфекції м’яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції		
Інфекції черевної порожнини		

Порушення функції нирок

Цефуроксим здебільшого виводиться нирками. Тому, як і при застосуванні інших подібних антибіотиків, пацієнтам з вираженим порушенням функції нирок рекомендується зменшувати дозу Євроксиму для компенсації більш повільної екскреції препарату.

Таблиця 3. Рекомендовані дози препарату Євроксим при порушенні функції нирок

Кліренс креатиніну	**T½ (години)**	**Дозування (мг)**
> 20 мл/хв/1,73 м^2	1,7–2,6	Немає необхідності зменшувати стандартну дозу (750 мг - 1,5 г три рази на добу).
10–20 мл/хв/1,73 м^2	4,3–6,5	750 мг двічі на добу
< 10 мл/хв/1,73 м^2	14,8–22,3	750 мг один раз на добу
Пацієнти, які проходять гемодіаліз	3,75	При гемодіалізі потрібно вводити 750 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово наприкінці кожного сеансу діалізу. Додатково до парентерального введення цефуроксим натрію можна додавати до перитонеальної діалізної рідини (зазвичай 250 мг на кожні 2 літри діалізної рідини).
Пацієнти з нирковою недостатністю, які перебувають на безперервному артеріовенозному гемодіалізі (БАВГ) або високопоточній гемофільтрації (ВПГ) у відділеннях інтенсивної терапії	7,9–12,6 (БАВГ) 1,6 (ВПГ)	750 мг двічі на добу. Пацієнтам, які перебувають на низькопоточній гемофільтрації, потрібно дотримуватись схеми дозування як для лікування при порушенні функції нирок.

Порушення функції печінки

Цефуроксим переважно виводиться нирками. У пацієнтів з дисфункцією печінки не виявлено впливу на фармакокінетику цефуроксиму.

Спосіб застосування

Євроксим слід вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом 3–5 хвилин безпосередньо у вену або через крапельну трубку або інфузію протягом 30–60 хвилин або шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції.

Місцем для внутрішньом'язової ін'єкції є великий сідничний м'яз і в одне місце слід вводити не більше 750 мг. Дози понад 1,5 г слід вводити внутрішньовенно.

Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед введенням

-

	Додаткові об’єми та концентрації, які можуть бути корисними, коли необхідні фракціновані дози			
Об’єм флакона	Способи застосування	Фізичний стан	Кількість води, що додається (мл)	Приблизна концентрація цефуроксиму (мг/мл)**
	750 мг порошку для приготування розчину для ін’єкції або інфузії			
750 мг	внутрішньом’язово внутрішньовенно болюсно внутрішньовенна інфузія	суспензія розчин розчин	3 мл щонайменше 6 мл щонайменше 6 мл	216 116 116
	1,5 г порошку для приготування розчину для ін’єкції або інфузії			
1,5 г	внутрішньом’язово внутрішньовенно болюсно внутрішньовенна інфузія	суспензія розчин розчин	6 мл щонайменше 15 мл 15 мл*	216 94 94

* Відновлений розчин для додавання до 50 або 100 мл сумісної інфузійної рідини (див. інформацію про сумісність нижче).

** *Отриманий об’єм розчину цефуроксиму у відновленому середовищі підвищується через коефіцієнт переміщення лікарської речовини, що призводить до перерахованих концентрацій в мг/мл.*

Сумісність

1,5 г Євроксиму, розчиненого у 15 мл води для ін’єкцій, можна застосовувати разом з ін’єкцією метронідазолу (500 мг/100 мл), обидва препарати зберігають свою активність протягом 24 годин при температурі нижче 25 °С.

1,5 г Євроксиму сумісні з 1 г азлоциліну (в 15 мл розчинника) або з 5 г (в 50 мл розчинника) протягом 24 годин при температурі 4 °С та 6 годин при температурі до 25 °С.

Євроксим (5 мг/мл) можна зберігати протягом 24 годин при температурі 25 °С у 5 % або 10 % розчині ксилітолу для ін’єкцій.

Євроксим сумісний з розчинами, що містять до 1 % лідокаїну гідрохлориду.

Євроксим сумісний з більшістю загальновживаних розчинів для внутрішньовенних ін’єкцій. Він зберігає свої властивості протягом 24 годин при кімнатній температурі в таких розчинах: 0,9 % розчин хлориду натрію для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози для ін’єкцій; 0,18 % розчин хлориду натрію з 4 % розчином глюкози для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,9 % розчином хлориду натрію для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,45 % розчином хлориду натрію для ін’єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,225 % розчином хлориду натрію для ін’єкцій; 10 % розчин глюкози для ін’єкцій; 10 % розчин інвертованої глюкози у воді для ін’єкцій; розчин Рінгера; розчин Рінгера-лактату; М/6 розчин натрію лактату; розчин Хартмана.

Стабільність Євроксиму в 0,9 % розчині хлориду натрію для ін’єкцій з 5 % розчином глюкози не змінюється при наявності гідрокортизону натрію фосфату.

Євроксим також сумісний протягом 24 годин при кімнатній температурі при розведенні у

розчині для інфузій:

- з гепарином (10 або 50 одиниць/мл) у 0,9 % розчині хлориду натрію для ін’єкцій;

- з розчином хлориду калію (10 або 40 мекв/л) у 0,9 % розчині хлориду натрію для ін’єкцій.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Застосовується дітям з перших днів життя. Профіль безпеки застосування цефуроксиму в дітей відповідає аналогічному профілю в дорослих пацієнтів.

Передозування.

При передозуванні можливі неврологічні ускладнення, включаючи енцефалопатію, судоми та кому. Симптоми передозування можуть виникати, якщо доза лікарського засобу не була відповідним чином скоригована для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Рівень цефуроксиму в сироватці крові можна зменшити шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями є нейтропенія, еозинофілія, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів або білірубіну, особливо в пацієнтів з існуючим захворюванням печінки, але даних про шкідливий вплив на печінку та реакції в місці введення немає.

Частота виникнення побічних реакцій, наведена нижче, є приблизною, оскільки для більшості реакцій немає достатніх даних для такого підрахунку. Крім того, частота випадків побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням цефуроксиму, варіюється залежно від показань.

Для класифікації побічних ефектів від дуже частих до поодиноких було використано дані клінічних досліджень. Частота інших побічних ефектів (наприклад < 1 на 10 000) наведена, головним чином, за даними післяреєстраційного застосування й відображає частоту надходження даних про побічну дію більше, ніж частоту їх виникнення.

Усі побічні реакції, пов’язані з лікуванням, наведено нижче за класами систем органів, частотою виникнення й ступенем тяжкості згідно з класифікацією MedDRA. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ³ 1/10; часто ³ 1/100 до < 1/10; нечасто ³ 1/1000 до < 1/100; рідко ³ 1/10 000 до < 1/1 000; дуже рідко < 1/10 000 і частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

Клас систем органів	**Часто**	**Нечасто**	**Невідомо**
Інфекції та інвазії			Надмірний ріст *Candida* або *Clostridium difficile*
З боку системи крові та лімфатичної системи	Нейтропенія, еозинофілія, зниження рівня гемоглобіну	Лейкопенія, позитивний тест Кумбса	Тромбоцитопенія, гемолітична анемія
З боку імунної системи			Медикаментозна лихоманка, інтерстиціальний нефрит, анафілаксія, шкірний васкуліт
З боку серця			Синдром Куніса
З боку шлунково-кишкового тракту		Дискомфорт у травному тракті	Псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку печінки й жовчовивідних шляхів	Транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів	Транзиторне підвищення рівня білірубіну	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Шкірний висип, кропив’янка й свербіж	Мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Збільшення рівня креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові та зменшення рівня кліренсу креатиніну (див. розділ «Особливості застосування»)
Загальні розлади та реакції в місці введення	Реакції в місці введення, що можуть включати біль і тромбофлебіт		
Опис окремих побічних реакцій Цефалоспорини як клас мають властивість абсорбуватися на поверхні мембрани еритроцитів та взаємодіяти з антитілами, що може призвести до позитивного результату тесту Кумбса (який може впливати на перехресну пробу на сумісність крові) та дуже рідко до гемолітичної анемії. Транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів або білірубіну в сироватці крові було оборотним за своїм характером. Імовірність виникнення болю в місці внутрішньом’язового введення є більшою при застосуванні великих доз. Однак це навряд чи може бути причиною припинення лікування.			

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Євроксим не слід змішувати в одному шприці з аміноглікозидними антибіотиками.

pH 2,74 % розчину бікарбонату натрію для ін’єкцій істотно впливає на колір розчину, тому цей розчин не рекомендується для розведення Євроксиму. Однак у разі необхідності, якщо хворий отримує розчин бікарбонату натрію внутрішньовенно шляхом інфузії, Євроксим можна ввести безпосередньо в трубку крапельниці.

Упаковка. Порошок у флаконах з прозорого скла. По 1 або по 10 флаконів в коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЕйСіЕс Добфар С.П.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Нуклео Індустріале С. Атто (лок. С. Ніколо' А Тордіно), - 64100, Терамо (ТЕ), Італія.