

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони
здоров'я України
18.05.2022 № 824
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19404/04/01
UA/19404/01/02

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БИОРАЦЕФ (BIORACEF)

Склад:

діюча речовина: цефуроксим;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят, кремнію діоксид колоїдний, натрію кроскармеллоза, крохмаль модифікований, натрію лаурилсульфат, вода очищена; оболонка (Орадгу білий 03Y28739): гіпромелоза, титану діоксид, олія рицинова

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, подовгуватої форми двоопуклі, від білого до кремового кольору, з однорідною поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Код АТХ J01D C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефуроксиму аксетил — пероральна форма бактерицидного цефалоспоринового антибіотика цефуроксиму, який є стійким до дії більшості бета-лактамаз та проявляє активність проти широкого спектра грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Бактерицидна дія цефуроксиму є результатом пригнічення синтезу клітинної оболонки мікроорганізмів.

Набута резистентність до антибіотика відрізняється у різних регіонах та може змінюватися з часом, а для окремих штамів може відрізнитися суттєво. Бажано, у разі наявності, звернутися до місцевих даних щодо чутливості до антибіотика, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Цефуроксим зазвичай має активність відносно таких мікроорганізмів *in vitro*:

Чутливі мікроорганізми:

Грампозитивні аероби:

Staphylococcus aureus (метицилінчутливі)*

Коагулазонегативний стафілокок (метицилінчутливий)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

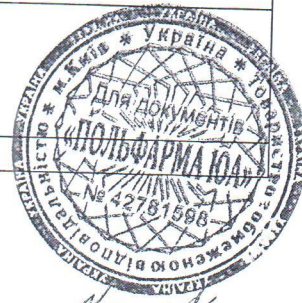
Грамнегативні аероби:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Спірохети:



<i>Borrelia burgdorferi</i>
Мікроорганізми, набула резистентність яких може становити проблему:
<u>Грампозитивні аероби:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Грамнегативні аероби:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> штами <i>Proteus</i> (інші ніж <i>P. vulgaris</i>) штами <i>Providencia</i>
<u>Грампозитивні анаероби:</u> штами <i>Peptostreptococcus</i> штами <i>Propionibacterium</i>
<u>Грамнегативні анаероби:</u> штами <i>Fusobacterium</i> штами <i>Bacteroides</i>
Резистентні мікроорганізми:
<u>Грампозитивні аероби:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Грамнегативні аероби:</u> штами <i>Acinetobacter</i> . штами <i>Campylobacter</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Грамнегативні анаероби:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Інші:</u> штами <i>Chlamydia</i> штами <i>Mycoplasma</i> штами <i>Legionella</i>

*Всі метицилінрезистентні *S. aureus* є нечутливими до цефуроксиму.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування цефуроксиму аксетил абсорбується у кишечнику, гідролізується на слизовій оболонці останнього та у вигляді цефуроксиму потрапляє у кровообіг.

Оптимальний рівень абсорбції спостерігається одразу після прийому їжі. Максимальний рівень цефуроксиму у сироватці крові спостерігається приблизно через 2-3 години після прийому препарату. Період напіввиведення препарату становить приблизно 1-1,5 години. Рівень зв'язування з білками – 33-55 % залежно від методики визначення. Цефуроксим виділяється нирками у незміненому стані шляхом канальцевої секреції та клубочкової фільтрації.

Одночасне застосування пробенециду збільшує площу під кривою середньої сироваткової концентрації на 50 %.

Рівень цефуроксиму в сироватці крові зменшується внаслідок діалізу.



Клінічні характеристики.**Показання.**

БІОРАЦЕФ призначений для лікування інфекцій, що перелічені нижче, у дорослих та дітей віком від 3 місяців.

- Гострий стрептококовий тонзиліт і фарингіт.
- Гострий бактеріальний синусит.
- Гострий середній отит.
- Загострення хронічного бронхіту, спричинене збудниками, чутливими до цефуроксиму аксетилу.
- Цистит.
- Пієлонефрит.
- Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.
- Ранні прояви хвороби Лайма.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків, цефуроксиму та до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі реакції гіперчутливості в анамнезі (наприклад, анафілактичні реакції) до будь-яких бета-лактамних антибіотиків іншого типу (пеніциліни, монобактами і карбапенеми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що зменшують кислотність шлункового соку, можуть зменшувати біодоступність БІОРАЦЕФ і мають властивість ліквідовувати ефект покращеної абсорбції після прийому їжі.

Як і інші антибіотики, БІОРАЦЕФ може мати вплив на флору кишечника, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Оскільки при фероціанідному тесті може спостерігатися псевдонегативний результат, для визначення рівня глюкози у крові та плазмі крові пацієнтам, які лікуються цефуроксимом аксетилом, рекомендується використовувати глюкозооксидазну або гексокіназну методики. Цефуроксим не впливає на лужно-пікратний аналіз визначення креатиніну.

Одночасне застосування з пробенецидом призводить до значного зменшення показників максимальної концентрації, площі під кривою "концентрація в сироватці – час" і періоду напіврозпаду цефуроксиму. Тому одночасне застосування з пробенецидом не рекомендується.

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

Рівень цефуроксиму у сироватці крові зменшується шляхом проведення діалізу.

При лікуванні цефалоспоринами були повідомлення про позитивний тест Кумбса. Цей феномен може впливати на перехресну пробу на сумісність крові.

Особливості застосування.**Реакції гіперчутливості**

Особливої обережності потрібно дотримуватися при наявності у пацієнтів в анамнезі алергічної реакції на пеніциліни або інші бета-лактамні антибіотики, оскільки існує ризик появи перехресної чутливості. Як і при застосуванні усіх бета-лактамних протимікробних лікарських засобів, були зафіксовані серйозні та поодинокі летальні випадки реакцій гіперчутливості. У випадку появи тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефуроксимом слід негайно припинити та надати пацієнту відповідну невідкладну медичну допомогу. Перед початком терапії необхідно визначити, чи спостерігалися у пацієнта тяжкі реакції підвищеної чутливості до цефуроксиму, інших цефало-



лактамних лікарських засобів інших типів. Цефуроксим слід з обережністю призначати пацієнтам, які в анамнезі мають випадки нетяжких реакцій підвищеної чутливості до інших бета-лактамних лікарських засобів.

Застосування цефуроксиму аксетилу (так само, як і інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту *Candida*. Тривале лікування може також призвести до надмірного росту інших нечутливих мікроорганізмів (наприклад *Enterococci*, *Clostridium difficile*), що може, у свою чергу, вимагати припинення лікування.

При застосуванні антибіотиків може спостерігатися псевдомембранозний коліт, який може проявлятися від легкої форми до загрозливого для життя стану. Тому важливо мати це на увазі, якщо у пацієнтів виникає тяжка діарея під час або після антибактеріальної терапії. Якщо виникає тривала або виражена діарея або пацієнт відчуває різкий переймоподібний біль у животі, лікування повинно бути негайно припинено, і пацієнту слід провести ретельне обстеження.

Під час лікування цефуроксимом хвороби Лайма спостерігалася реакція Яриша – Герксгеймера, яка виникає безпосередньо через бактерицидну дію цефуроксиму на мікроорганізм, що спричиняє хворобу Лайма, – спірохету *Borrelia burgdorferi*. Пацієнтам необхідно пояснити, що це звичайний наслідок антибіотикотерапії хвороби Лайма, який минає без лікування.

При проведенні послідовної терапії час переходу з парентеральної терапії на пероральну визначається тяжкістю інфекції, клінічним станом пацієнта та чутливістю патогенного мікроорганізму. При відсутності клінічного покращення протягом 72 годин парентеральну терапію слід продовжувати. Перед початком проведення послідовної терапії слід ознайомитися з відповідною Інструкцією для медичного застосування цефуроксиму натрію. Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в 1 таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму у вагітних. В дослідженнях на тваринах не виявлено негативного впливу цефуроксиму аксетилу на вагітність, розвиток ембріона та плода, пологи, постнатальний розвиток дитини немає. Цефуроксим слід призначати вагітним тільки у випадках, коли користь застосування лікарського засобу переважає можливі ризики.

Годування груддю

Цефуроксим проникає у грудне молоко у невеликих кількостях. При застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу не очікується розвиток побічних реакцій, але не можна виключити ризик появи діареї чи грибової інфекції слизових оболонок. Тому у зв'язку з цими реакціями може знадобитися припинення годування груддю. Також слід враховувати можливість сенсibiliзуючої дії лікарського засобу. Цефуроксим призначають під час годування груддю тільки після оцінки лікарем співвідношення користі та ризиків його застосування.

Фертильність

Відсутні дані щодо впливу цефуроксиму аксетилу 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.

Оскільки препарат може спричинити запаморочення, пацієнтів слід попереджати, що керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами слід з обережністю.

Спосіб застосування та дози.



Чутливість до антибіотика змінюється залежно від регіону та може змінюватися з часом. У разі необхідності слід звернутися до місцевих даних щодо чутливості до антибіотика. Зазвичай тривалість лікування становить 7 днів (може бути від 5 до 10 днів). Для кращого засвоєння препарат рекомендується приймати після їди. Дозування препарату для дорослих та дітей залежно від інфекції наведено у таблицях 1, 2.

Дорослі та діти (≥ 40 кг)

1

Таблиця

Показання до застосування	Доза
Гострий тонзиліт і фарингіт, гострий бактеріальний синусит	250 мг 2 рази на добу
Гострий середній отит	500 мг 2 рази на добу
Загострення хронічного бронхіту	500 мг 2 рази на добу
Цистит	250 мг 2 рази на добу
Пієлонефрит	250 мг 2 рази на добу
Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	250 мг 2 рази на добу
Хвороба Лайма	500 мг 2 рази на добу протягом 14 днів (терапія може тривати від 10 до 21 дня)

Діти (< 40 кг)

2

Таблиця

Показання до застосування	Доза
Гострий тонзиліт і фарингіт, гострий бактеріальний синусит	10 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 125 мг 2 рази на добу
Діти віком від 2 років та старші з середнім отитом або, за необхідності, при більш серйозних інфекціях	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу
Цистит	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу
Пієлонефрит	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу протягом 10-14 днів
Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу
Хвороба Лайма	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу протягом 14 днів (від 10 до 21 дня)

Таблетки БІОРАЦЕФ не можна розламувати, тому їх не призначають пацієнтам, які не можуть їх проковтнути. Дітям рекомендується призначати препарат у формі суспензії. Таблетки цефуроксиму ацетилену та гранули цефуроксиму ацетилену для приготування суспензії не біоеквівалентні, тому ці лікарські форми не є взаємозамінними при перерахунку в міліграмах.

Цефуроксим випускається також у вигляді натрієвої солі для парентерального застосування. Це дає можливість проводити послідовну терапію одним антибіотиком при переході з парентерального введення на пероральне, якщо для цього є клінічні показання. Цефуроксим ефективний для послідовного лікування загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуроксиму натрію.

Послідовна терапія



Загострення хронічного бронхіту: 750 мг цефуроксиму 2-3 рази на добу (внутрішньовенно або внутрішньом'язово) протягом 48-72 годин з подальшим застосуванням БІОРАЦЕФ по 500 мг 2 рази на добу перорально протягом 5-10 днів.

Тривалість як парентерального, так і перорального лікування визначати з урахуванням тяжкості інфекції та стану хворого.

Хворі з нирковою недостатністю

Цефуроксим виводиться головним чином нирками. У пацієнтів із вираженим порушенням функції нирок рекомендується зменшити дозу цефуроксиму, щоб компенсувати його повільнішу екскрецію (див. таблицю нижче).

Кліренс крсатиніну	T _{1/2} (години)	Рекомендоване дозування
≥ 30 мл/хв	1,4 – 2,4	Корегування дози не потрібно (застосовувати стандартну дозу від 125 мг до 500 мг 2 рази на добу)
10 – 29 мл/хв	4,6	Стандартна індивідуальна доза кожні 24 години
<10 мл/хв	16,8	Стандартна індивідуальна доза кожні 48 годин
Упродовж гемодіалізу	2 – 4	Одну додаткову стандартну дозу слід застосовувати після кожного діалізу

Хворі з печінковою недостатністю

Немає даних про застосування цього лікарського засобу у пацієнтів з порушенням функцій печінки. Цефуроксим виводиться головним чином нирками, тому очікується, що наявні порушення функції печінки не впливатимуть на фармакокінетику цефуроксиму.

Діти.

Досвіду застосування цефуроксиму аксетилу для лікування дітей віком до 3 місяців немає. Таблетки БІОРАЦЕФ не можна розламувати, тому їх не призначають пацієнтам, які не можуть їх проковтувати. Дітям рекомендується призначати препарат у формі суспензії.

Передозування.

При передозуванні цефалоспоринів можливі подразнення головного мозку та 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.

Побічні дії при застосуванні цефуроксиму аксетилу виражені помірно і мають в основному оборотний характер.

Побічні реакції, відомості про які наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення. За частотою виникнення розподілені на такі категорії: дуже часто ≥ 1 на 10, часто ≥ 1 на 100 та < 1 на 10, нечасто ≥ 1 на 1000 та < 1 на 100, рідко ≥ 1 на 10000 та < 1 на 1000, дуже рідко < 1 на 10000.

Інфекції та інвазії

Часто: надмірний ріст *Candida*.

Невідомо: надмірний ріст *Clostridium difficile*.

З боку крові і лімфатичної системи

Часто: еозинофілія.

Нечасто: позитивний тест Кумбса, тромбоцитопенія, лейкопенія (інколи глибока).

Дуже рідко: гемолітична анемія.



Цефалоспорины як клас мають властивість абсорбуватися на поверхні мембрани еритроцитів та взаємодіяти там з антитілами, що може призвести до позитивної проби Кумбса (вплив на визначення сумісності крові) та (дуже рідко) до гемолітичної анемії.

З боку імунної системи

Реакції гіперчутливості, в тому числі

Часто: шкірні висипання.

Рідко: кропив'янка, свербіж.

Дуже рідко: медикаментозна гарячка, сироваткова хвороба, анафілаксія.

Невідомо: реакція Яриша – Герксгеймера.

З боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

З боку травного тракту

Часто: гастроентерологічні розлади, включаючи діарею, нудоту, біль у животі.

Нечасто: блювання.

Рідко: псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи

Часто: транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ).

Дуже рідко: жовтяниця (головним чином холестатична), гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (екзантематозний некроліз).

Невідомо: ангіоневротичний набряк.

Діти.

Профіль безпеки застосування цефуроксиму у дітей відповідає аналогічному профілю у дорослих пацієнтів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла та вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 таблеток у блістері.

По 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А.

Pharmaceutical Works «POLPHARMA» S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Пельплинська 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/
19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.

Виробниче відділення в м. Духниця, вул. Ожаровська 28/30, 05-850 Ожаров Мазовецький, Польща / Oddział Produkcyjny w Duchnice, ul. Ożarowska 28/30, 05-850 Ożarów Mazowiecki, Poland.

Дата останнього перегляду.



UA/19404/01/02
UA/19404/01/02
big 18.05.2022

11

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BIORACEF 125 mg film-coated tablets
BIORACEF 250 mg film-coated tablets
BIORACEF 500 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 125 mg or 250 mg or 500 mg of cefuroxime (*Cefuroximum*) as cefuroxime axetil.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

White to cream-coloured tablets, elongated in shape, convex on both sides, with a uniform surface.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Bioracef is indicated for the treatment of the infections listed below in adults and children over 5 years of age (see sections 4.4 and 5.1):

- Acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis.
- Bacterial sinusitis.
- Acute otitis media.
- Exacerbation of chronic bronchitis.
- Cystitis.
- Pyelonephritis.
- Uncomplicated skin and soft tissue infections.
- Treatment of the early form of Lyme disease.

Take into account the official recommendations for the appropriate use of antimicrobial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Treatment usually lasts 7 days (may last 5 to 10 days).

Table 1. Adults and children (≥ 40 kg)

Indication	Posology
Acute tonsillitis, acute sinusitis	250 mg twice a day
Acute otitis media	500 mg twice a day
Exacerbation of chronic bronchitis	500 mg twice a day



Cystitis	250 mg twice a day
Pyelonephritis	250 mg twice a day
Uncomplicated skin and soft tissue infections	250 mg twice a day
Lyme disease	500 mg twice a day for 14 days (between 10 and 21 days)

Table 2. Children (<40 kg)

Indication	Posology
Acute tonsillitis, acute sinusitis	10 mg/kg twice a day, maximum 125 mg twice a day
Otitis media or, if appropriate, more severe infections in children aged 5 years	15 mg/kg twice a day, maximum 250 mg twice a day
Cystitis	15 mg/kg twice a day, maximum 250 mg twice a day
Pyelonephritis	15 mg/kg twice a day, maximum 250 mg twice a day
Uncomplicated skin and soft tissue infections	15 mg/kg twice a day, maximum 250 mg twice a day
Lyme disease	15 mg/kg twice a day, maximum 250 mg twice a day for 14 days (from 10 to 21 days)

Renal impairment

The safety and efficacy of cefuroxime axetil in patients with renal impairment have not yet been established.

Cefuroxime is excreted primarily through kidneys. In patients with significant renal impairment, it is recommended to reduce the dose of cefuroxime to compensate for its slower excretion. Cefuroxime is effectively removed during dialysis.

Table 3. Recommended dosages of Bioracef in patients with renal impairment

Creatinine clearance	T _{1/2} [hours]	Recommended dosage
≥30 ml/min/1.73 m ²	1.4-2.4	no dosage adjustment is necessary (typical dose 125 mg to 500 mg twice a day)
10-29 ml/min/1.73 m ²	4.6	the usual dose given every 24 hours
<10 ml/min/1.73 m ²	16.8	the usual dose given every 48 hours
Haemodialysis patients	2-4	the next dose should be given at the end of each dialysis treatment

Hepatic impairment

No data is available on patients with hepatic impairment. Cefuroxime is excreted primarily through kidneys; therefore, it is believed that the presence of hepatic impairment does not affect the pharmacokinetics of cefuroxime.

Method of administration

Oral use.

Bioracef tablets should be taken after a meal for optimal absorption.

The film-coated tablets should not be crushed and are therefore not suitable for use in patients with dysphagia.



cannot swallow tablets.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pre-existing hypersensitivity to cephalosporin antibiotics.

History of severe hypersensitivity (such as anaphylactic reaction) to any other beta-lactam antibiotic (penicillins, monobactams, and carbapenems).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions

The antibiotic should be used with particular caution in patients who have had an allergic reaction to penicillins or other beta-lactam antibiotics, as there is a risk of cross-sensitivity. As with all beta-lactam antibiotics, severe allergic reactions have been reported, occasionally resulting in death. If a severe hypersensitivity reaction occurs, cefuroxime treatment should be discontinued immediately and appropriate rescue measures taken.

Before initiating treatment, determine whether the patient has a history of severe allergic reactions to cefuroxime, other cephalosporins, or any other beta-lactam antibiotic. Caution should be exercised if cefuroxime is administered to a patient with a history of mild to moderate hypersensitivity to other beta-lactam antibiotics.

Jarisch-Herxheimer reaction

Jarisch-Herxheimer reaction may occur when cefuroxime axetil is used to treat Lyme disease. It results from the action of cefuroxime on bacterium cells *Borrelia burgdorferi*, which causes Lyme disease. The patient should be made aware that this is a common and usually self-limiting consequence of antibiotic use in Lyme disease (see section 4.8).

Excessive growth of non-susceptible microorganisms

As with treatment with other antibiotics, use of cefuroxime axetil may cause excessive growth of *Candida*. Prolonged use may also result in excessive growth of non-susceptible microorganisms (e.g. *Enterococcus* and *Clostridium difficile*) and treatment may need to be discontinued (see section 4.8). Pseudomembranous colitis has been reported in association with the use of almost every antibacterial agent. It can range from mild to life-threatening. This diagnosis should be considered in patients with diarrhoea that occurred during or after cefuroxime use (see section 4.8). Consider discontinuing treatment with cefuroxime and using treatment appropriate against *Clostridium difficile*. Drugs inhibiting peristalsis should not be administered (see section 4.8).

Impact on diagnostic tests

A positive Coombs' test associated with the use of cefuroxime may interfere with cross-match results (see section 4.8).

False-negative cyanoglucan test results may occur; therefore, glucose oxidase or hexokinase methods are recommended for the determination of blood or serum glucose levels in patients treated with cefuroxime axetil.

Special warnings about excipients

Sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet; that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Drugs that reduce the acidity of gastric juice may reduce the bioavailability of cefuroxime axetil.



compared to fasting bioavailability and may lead to an abolition of the effect of increased absorption of the drug given after a meal.

Cefuroxime is excreted by glomerular filtration and tubular secretion. Concomitant use of probenecid significantly increases the maximum concentration, the area under the serum concentration-time curve, and the elimination phase half-life of cefuroxime.

Concomitant use with oral anticoagulants may increase the international normalized ratio (INR).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data on the use of cefuroxime in pregnant women. Animal studies have shown no harmful effects on pregnancy, embryonic or foetal development, delivery, or neonatal development. Bioracef should only be prescribed to a pregnant woman if the expected benefits outweigh the risks.

Breast-feeding

Cefuroxime passes in small amounts into the milk of breast-feeding women. Side effects are not expected at therapeutic doses, but the risk of diarrhoea and fungal infection of mucous membranes cannot be excluded. As a result, breast-feeding may need to be discontinued. Consider the possibility of sensitisation. Use cefuroxime while breast-feeding only after your doctor has conducted the benefit/risk assessment.

Fertility

No data are available on the effects of cefuroxime axetil on fertility in humans. Reproductive studies in animals have shown no effect on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive or operate machines have been performed. However, because the product may cause dizziness, patients should be advised to use caution when driving and operating machines.

4.8 Undesirable effects

The most common side effects are: excessive growth of *Candida*, eosinophilia, headache, dizziness, stomach and intestinal disorder, transient increase in liver enzymes.

The frequency categories assigned to the following side effects are approximate because adequate data (e.g. from placebo-controlled studies) to calculate the incidence rate were not available for most of these side effects. In addition, the frequency of side effects associated with the use of cefuroxime axetil may vary depending on the indication for use.

Data from large clinical trials were used to determine the frequency; from very common to rare side effects. The incidences of all other adverse reactions (i.e. those occurring less than 1/10,000) were mostly determined based on post-marketing data and reflect the frequency of reporting rather than the actual incidence. Data from placebo-controlled studies were not available. Where frequencies were calculated from clinical trial data, they were based on drug-related data (as assessed by the investigator). Within each frequency range, side effects are listed in order of decreasing severity.

Side effects associated with cefuroxime, of all grades, are listed below by MedDRA System Organ Class, frequency, and severity. The following rules were used to represent frequency: very common $\geq 1/10$; common $\geq 1/100$ to $< 1/10$; uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; very rare $< 1/10,000$, not known (frequency cannot be estimated from the available data).



System Organs Class	Common	Uncommon	Not known
<u>Infection and infestations</u>	excessive growth of <i>Candida</i>		excessive growth <i>Clostridium difficile</i>
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	eosinophilia	positive Coombs' test, thrombocytopenia, leucopenia (sometimes intense)	haemolytic anaemia
<u>Immune system disorders</u>			drug-induced fever, serum sickness syndrome, anaphylaxis, Jarisch-Herxheimer reaction
<u>Nervous system disorders</u>	headaches, dizziness		
<u>Gastrointestinal disorders</u>	diarrhoea, nausea, abdominal pain	vomiting	pseudomembranous colitis
<u>Hepatobiliary disorders</u>	transient increase in liver enzymes		jaundice (mainly congestive), hepatitis
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>		skin rashes	urticaria, pruritus, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic necrotic epidermal detachment (see <i>Immune system disorders</i>), angioedema
<i>Description of selected side effects</i> Cephalosporins, as a group of drugs, have a tendency to adhere to the surface of red blood cell membranes and react with antibodies directed against the drug, causing a positive Coombs' test (which may interfere with the blood cross-match test) and causing very rarely haemolytic anaemia. Usually reversible, transient increases in plasma liver enzymes have been observed.			

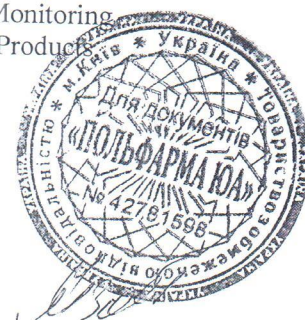
Children and adolescents

The safety profile for cefuroxime axetil in children is consistent with that in adults.

Reporting of side effects

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected side effects via of the Department for Monitoring Undesirable Effects of Medicinal Products of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products

Al. Jerozolimskie 181C



02-222 Warsaw

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Website <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Side effects may also be reported to the responsible Marketing Authorisation Holder.

4.9 Overdose

Overdose can cause neurological sequelae, including encephalopathy, seizures, and coma. Symptoms of overdose may occur if doses are not adequately reduced in patients with renal failure (see sections 4.2 and 4.4).

Serum concentrations of cefuroxime can be reduced with haemodialysis and peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterial drugs for general use, second generation cephalosporins, ATC code: J01DC02

Mechanism of action

Cefuroxime axetil is hydrolysed by enzymes, esterases, to the active antibiotic, cefuroxime. Cefuroxime inhibits the synthesis of bacterial cell walls following binding to penicillin binding proteins (PBP). The biosynthesis of the cell wall (peptidoglycan) is disrupted, leading to lysis of the bacterial cell and its death.

Mechanism of resistance

Bacterial resistance to cefuroxime may result from one or more of the following mechanisms:

- hydrolysis by beta-lactamases, including extended substrate spectrum beta-lactamases (ESBLs), and by AmpC enzymes, which can be induced or subject to sustained derepression in some species of aerobic Gram-negative bacteria;
- decreased affinity of penicillin binding proteins (PBPs) for cefuroxime;
- the impermeability of the outer membrane, which limits access of cefuroxime to penicillin binding proteins in Gram-negative bacteria;
- bacterial pumps that actively remove the drug from the cell.

Bacteria that have acquired resistance to other cephalosporins for injection are expected to be resistant to cefuroxime.

Depending on the mechanism of resistance, bacteria that have acquired resistance to penicillins may exhibit reduced sensitivity or resistance to cefuroxime.

Concentration limits for cefuroxime axetil

The following minimum inhibitory concentration (MIC) limits have been established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Microorganism	Concentration limits [mg/L]	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> 1,2	≤8	>8
<i>Staphylococcus spp.</i>	-3	-3
<i>Streptococcus</i> A, B, C and G	-4	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.25	>0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.125	



<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.125	>1
Non-species-specific concentration limits ¹	IE _s	IE _s

¹ Cephalosporin concentrations limits for *Enterobacteriaceae* will consider all clinically relevant resistance mechanisms (including ESBL-mediated and plasmid AmpC-mediated). Using the above criteria, some beta-lactamase-producing strains can be considered sensitive or intermediate susceptible to 3rd and 4th generation cephalosporins and should be referred to as such, whether or not they contain ESBLs. In many regions, detection and identification of ESBLs is recommended or mandatory for effective treatment of infections.

² Uncomplicated urinary tract infections (cystitis) only; see section 4.1.

³ Staphylococcal susceptibility to cephalosporins is based on methicillin sensitivity; exceptions are ceftazidime, cefixime, and ceftibuten, for which no cutoff values have been established and which should not be used in staphylococcal infections.

⁴ The susceptibility of beta-hemolytic streptococci of groups A, B, C, and G to beta-lactam antibiotics is inferred on the basis of sensitivity to penicillin.

⁵ Insufficient evidence that the bacterial species is an appropriate target for treatment with the product described. MIC with notes may be reported, but without simultaneous assignment to a S or R group.

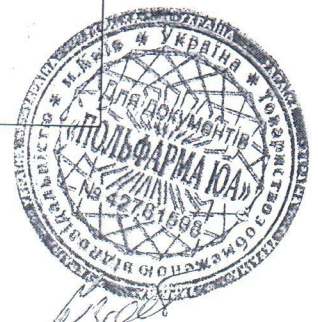
S=sensitive, R=resistant

Microbiological sensitivity

The frequency of acquired resistance in selected species may vary with geographic location and time. It is advisable to obtain local information on resistance, especially when treating severe infections. Expert advice should be sought when necessary, especially when the local prevalence of resistance is such that the utility of cefuroxime axetil is questionable in at least some types of infections.

Cefuroxime *in vitro* is generally effective against the following microorganisms:

Commonly susceptible species
<u>Gram-positive aerobic bacteria</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-sensitive)*
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negative aerobic bacteria</u>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochaetes</u>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
Microorganisms for which acquired resistance may be an issue
<u>Gram-positive aerobic bacteria</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negative aerobic bacteria</u>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus spp.</i> (other than <i>P. vulgaris</i>)



<i>Providencia spp.</i>
<u>Gram-positive anaerobic bacteria</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gram-negative anaerobic bacteria</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
Microorganisms with natural resistance
<u>Gram-positive aerobic bacteria</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negative aerobic bacteria</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-negative anaerobic bacteria</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Other</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

*All *S. aureus* resistant to methicillin are resistant to cefuroxime.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration of cefuroxime, axetil is absorbed from the gastrointestinal tract and is rapidly hydrolysed in the intestinal mucosa and blood, releasing free cefuroxime into the circulation. Optimal absorption occurs when the drug is administered shortly after a meal. Following administration of cefuroxime axetil tablets, maximum serum concentrations in (2.1 µg/mL after a 125-mg dose, 4.1 µg/mL after a 250 mg dose, 7.0 µg/mL after a 500 mg dose, and 13.6 µg/mL after a 1000 mg dose) occur approximately 2 to 3 hours after administration if the drug is taken with food. The rate of absorption of cefuroxime from suspension is reduced compared to tablets, leading to a later occurring lower maximum serum concentration and to reduced bioavailability (by 4 to 17%). Cefuroxime axetil oral suspension when tested in healthy adults was not bioequivalent to cefuroxime axetil tablets and therefore cannot be substituted by directly converting milligrams to milligrams (see section 4.2). The pharmacokinetics of cefuroxime are linear throughout the oral dosage range of 125 mg to 1000 mg. There was no dose accumulation after repeated oral doses of 250 to 500 mg.

Distribution

Binding to proteins was determined to be 33 to 50% depending on the methodology used. Following a single dose of cefuroxime axetil 500 mg tablets in 12 healthy volunteers, the apparent volume of distribution was 50 L (CV%=28%). Cefuroxime concentrations greater than the minimum inhibitory concentrations for common bacteria can be achieved in tonsils, sinus tissue, bronchial mucosa, bone, pleural fluid, joint fluid, synovium, peritoneal fluid, bile, sputum, vitreous body. Cefuroxime crosses the blood-brain barrier if meningitis occurred.

Biotransformation

Cefuroxime is not metabolised.



Elimination

The serum half-life is between 1 and 1.5 hours. Cefuroxime is excreted by glomerular filtration and tubular secretion. Renal clearance ranges from 125 to 148 ml/min/1.73 m².

Special populationGender

No differences were observed in the pharmacokinetics of cefuroxime in men and women.

Elderly population

No special caution is necessary in elderly patients with normal renal function at doses up to 1 g per day. Elderly patients may have reduced renal function and therefore dosage in elderly patients should be adjusted according to renal function (see section 4.2).

Children

In older infants (aged >3 months) and children, the pharmacokinetics of cefuroxime are similar to those observed in adults.

There are no clinical trial data available on the use of cefuroxime axetil in children younger than 3 months of age.

Renal impairment

The safety and efficacy of cefuroxime axetil in patients with renal impairment have not been established. Cefuroxime is excreted primarily through kidneys. Therefore, as with similar antibiotics, in patients with significant renal impairment, it is recommended that the dose of cefuroxime be reduced to compensate for its slower excretion. Cefuroxime is effectively removed during dialysis.

Hepatic impairment

No data are available on patients with hepatic impairment. Cefuroxime is primarily eliminated by the kidney and therefore the presence of hepatic impairment is not thought to affect the pharmacokinetics of cefuroxime.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships (PK/PD)

For cephalosporins, it has been shown that the most important pharmacokinetic and pharmacodynamic indicator associated with *in vivo* efficacy is the percentage of the dose interval (%T) during which the concentration of unbound drug remains above the minimum inhibitory concentration (*minimum inhibitory concentration* – MIC) of cefuroxime for the target bacterial species (i.e., %T>MIC).

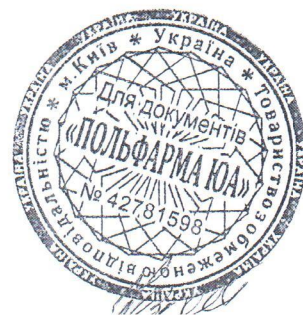
5.3 Preclinical safety data

Based on non-clinical data from conventional pharmacology studies of safety, repeated dose toxicity, genotoxicity, and reproductive and developmental toxicity, no specific risk to humans has been demonstrated. Carcinogenicity studies have not been performed, but there is no evidence of carcinogenic potential.

Various cephalosporins inhibit gamma-glutamyl transpeptidase in rat urine, but this inhibition is weaker with cefuroxime. This may be important in interfering with clinical laboratory tests in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**6.1 List of excipients**

Core composition:
Sodium starch glycolate
Silicon dioxide, colloidal



Sodium croscarmellose
Modified starch
Sodium lauryl sulphate

Coating composition:
Hypromellose
Titanium dioxide
Castor oil

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in original packaging in order to protect from light and moisture.
Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Plastic containers or in blister packs in cardboard boxes with patient leaflet.
The package contains 10 or 14 tablets.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements except those described in section 4.2.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Bioracef, 125 mg: Authorisation No. R/3605
Bioracef, 250 mg: Authorisation No. R/3606
Bioracef, 500 mg: Authorisation No. R/3607

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 7 June 1995
Date of latest renewal: 10 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

29 December 2020



*Characteristics content in accordance with the URPL Notice DZL-ZLN.4020.3893.2020.2.MW
dated 29 December 2020*

