

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Ceroxim przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Cefuroksym jest antybiotykiem stosowanym do leczenia określonych infekcji wywołanych przez bakterie, włącznie z zakażeniami dróg oddechowych, takimi jak: paciorkowcowe zapalenie migdałków i gardła oraz zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, ucha środkowego i zatok. Cefuroksym może być także stosowany w leczeniu zakażeń układu moczowego, skóry i tkanek miękkich (tkanek położonych bezpośrednio pod skórą), a także boreliozy (infekcji bakteryjnej przenoszonej na ludzi przez zakażone kleszcze).

#### **Infekcje gardła**

*Paciorkowcowe zapalenie migdałków i gardła* lub *angina* jest powodowana przez paciorkowce z grupy A i dotyczy gardła wraz z migdałkami, a często również krtanią.

Chociaż ostre zapalenie gardła jest jedną z najczęstszych chorób na świecie, to jedynie względnie niewielki odsetek pacjentów cierpiących na ostre zapalenie gardła (20%-30% dzieci i jeszcze niższy odsetek osób dorosłych) ma zapalenie gardła wywołwane przez paciorkowce z grupy A. Objawy i oznaki zapalenia gardła wywołwanego przez paciorkowce z grupy A oraz zapalenia gardła innego pochodzenia są do siebie tak bardzo zbliżone, że postawienie precyzyjnego rozpoznania na podstawie samych obserwacji klinicznych jest zwykle niemożliwe.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oszacowała, że od roku 1985 do roku 2002 zanotowano 600 milionów przypadków rocznie objawowego zapalenia gardła wywołwanego przez paciorkowce z grupy A. Nie stwierdzono predyspozycji do tego typu zakażenia w zależności od płci, rasy, czy przynależności etnicznej. Zakażenia paciorkowcami z grupy A obserwuje się u osób w każdym wieku, chociaż nieco częściej u dzieci, prawdopodobnie w wyniku większego narażenia na bakterie (w szkole czy przedszkolu) oraz mniejszej odporności. Zapalenie gardła wywołwane przez paciorkowce z grupy A występuje szczególnie często u dzieci i nastolatków w wieku szkolnym, a najczęściej u dzieci w wieku powyżej 3 lat. Choroba ta rzadko występuje u noworodków, co prawdopodobnie po części wynika z obecności przeciwciał ochronnych otrzymanych przez łożysko z organizmu matki.<sup>1-4</sup>

#### **Zakażenia ucha środkowego i zatok:**

**Ostre zapalenie ucha środkowego** jest najczęstszą leczoną antybiotykami infekcją bakteryjną ucha środkowego występującą u dzieci na całym świecie.

Szacuje się, że ponad dwie trzecie dzieci choruje na ostre zapalenie ucha środkowego co najmniej raz przed osiągnięciem wieku trzech lat, a u ponad połowy tych dzieci występują więcej niż trzy epizody tej choroby. Szczyt występowania przypada na okres między 6. a 24. miesiącem życia i zmniejsza się z wiekiem. Choroba ta rzadziej występuje w wieku szkolnym. Ostre zapalenie ucha środkowego występuje nieco częściej u chłopców, niż u dziewcząt. Jest większe prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby u dzieci często zapadających na przeziębienia lub zakażenia dróg oddechowych.

**Ostre zapalenie zatok** jest bakteryjnym zakażeniem zatok. Zwykle poprzedza je przeziębienie, nasilenie objawów alergii lub podrażnienie wynikające z obecności zanieczyszczeń w środowisku. Do 15% wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych przechodzi w ostre bakteryjne zapalenie zatok.

Co roku w USA rozpoznaje się ponad 20 milionów przypadków ostrego zapalenia zatok pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego we wszystkich grupach wiekowych. Choroba ta występuje u około 16% osób dorosłych i jest przyczyną niemal 12 milionów wizyt u lekarza rocznie.

Szacuje się, że ostre zapalenie zatok występuje co najmniej raz u 6% do 13% dzieci przed ukończeniem 3 roku życia. Dzieci w wieku szkolnym mają średnio od 6 do 8 infekcji dróg oddechowych rocznie, i 5% do 10% z nich jest powikłanych zapaleniem zatok. Nieco częściej występuje ono u kobiet, niż u mężczyzn, i nie ma wyraźnej różnicy występowania tej choroby w zależności od przynależności etnicznej.<sup>5-8</sup>

### **Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli**

**Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli** lub zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc to nagłe pogorszenie stanu chorego trwające zwykle kilka dni. Może być wywołane przez infekcję bakteryjną lub wirusową, lub przez zanieczyszczenie środowiska. Zwykle, infekcje są przyczyną 75% lub więcej zaostrzeń; obecność bakterii stwierdza się w około 25% przypadków, wirusów w kolejnych 25%, a zarówno wirusów, jak bakterii w dalszych 25%. Wraz z postępem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zwiększa się częstość występowania zaostrzeń, przeciętnie od trzech do czterech epizodów rocznie. Powtarzające się zaostrzenia mogą ostatecznie doprowadzić do ostrych lub przewlekłych uszkodzeń płuc.

Szacuje się, że przewlekłe zapalenie oskrzeli występuje u do 13 milionów osób, czyli około 5% osób dorosłych. Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli stanowią częstą przyczynę chorobowości i śmiertelności w tej populacji pacjentów (po 180 dniach odsetek zgonów wynosił 33%, a po dwóch latach 49%). Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli są także związane z częstymi wizytami u lekarza, obejmującymi 14 milionów wizyt w przychodniach oraz 600 000 hospitalizacji.<sup>9-10</sup>

### **Zakażenia układu moczowego**

**Zakażenie układu moczowego** to infekcja dróg moczowych: nerek, moczowodów, pęcherza moczowego lub cewki moczowej. Przez te struktury przepływa mocz, zanim zostanie wydalony z organizmu. Gdy zapalenie rozwija się w obrębie dolnych dróg moczowych określane jest mianem **zapalenia pęcherza moczowego**, a gdy dotyczy górnych dróg moczowych, określa się ją mianem **odmiedniczkowego zapalenia nerek**.

Występowanie zakażeń układu moczowego zależy od wieku i płci. Wyższe ryzyko infekcji występuje u: noworodków, dziewczynek przed pokwitaniem, młodych kobiety, starszych mężczyzn, osób z nieprawidłowościami budowy dróg moczowych lub z obniżoną odpornością (np. w wyniku cukrzycy, stwardnienia rozsianego, zespołu nabytego niedoboru odporności/HIV). Zakażenie układu moczowego związane z cewnikowaniem to najczęstsza infekcja szpitalna, występująca u ponad miliona pacjentów w szpitalach i domach opieki. Ryzyko wzrasta wraz z czasem cewnikowania. U osób starszych nie poddawanych opiece instytucjonalnej zakażenia układu moczowego są drugą co do częstotliwości infekcją,

stanowiącą niemal 25% wszystkich zakażeń.

U noworodków, zakażenie układu moczowego częściej występuje u chłopców. U starszych dzieci częstość występowania jest wyższa u dziewcząt. Zakażenia występujące u chłopców w wieku przedszkolnym są często związane z poważnymi wadami wrodzonymi układu moczowego. Wykazano także, że brak obrzezania predysponuje małych chłopców i niemowlęta płci męskiej do zakażeń układu moczowego.

Pośród młodych osób dorosłych, częstość zakażeń układu moczowego jest większa u kobiet. Połowa kobiet ma przynajmniej jedną infekcję tego typu w życiu. Zakażenia te rzadko występują u mężczyzn poniżej 50 lat, a objawy są częściej związane z zakażeniami cewki moczowej lub gruczołu krokowego przenoszonymi drogą płciową. Występowanie zakażeń układu moczowego wzrasta u mężczyzn powyżej 50 roku życia, prawdopodobnie w wyniku chorób gruczołu krokowego i związanych z nimi procedur terapeutycznych.

U kobiet zakażenia układu moczowego występują najczęściej pomiędzy 16 a 35 rokiem życia, przy czym 10% kobiet cierpi na ten rodzaj infekcji corocznie. Do czynników ryzyka należą: anatomia żeńskich narządów moczowo-płciowych, współżycie płciowe i wywiad rodzinny. U kobiet ciężarnych częściej występuje także bakteriomocz. Wykazano, że bakteriomocz zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu, śmiertelności płodu i odmiedniczkowego zapalenia nerek u matki. Odmiedniczkowe zapalenie nerek, zwykle jest następstwem infekcji pęcherza moczowego, lecz może być także skutkiem infekcji przenoszonej przez krew. Odmiedniczkowe zapalenie nerek występuje około 20-30 razy częściej niż inne zakażenia układu moczowego, i jest najczęstszą przyczyną infekcji szpitalnych.<sup>11-16</sup>

### **Zakażenia skóry i tkanek miękkich:**

**Zakażenia skóry i tkanek miękkich** są częstymi infekcjami, od drobnych i samoograniczających zakażeń powierzchownych, po choroby zagrażające życiu. Klasyfikacja zakażeń skóry i tkanek miękkich opiera się na ich anatomicznym umiejscowieniu, nasileniu klinicznym lub przyczynach. Według niektórych klasyfikacji zakażenia takie dzieli się na powikłane i niepowikłane.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich mogą powodować bakterie różnych gatunków, lecz najczęściej izolowanymi są występujące w fizjologicznej florze gospodarza bakterie Gram-dodatnie, najczęściej *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Biorąc pod uwagę różnorodność obrazów klinicznych zakażeń skóry i tkanek miękkich, ocena częstości ich występowania jest trudna. Szacunkowy odsetek występowania zakażeń skóry i tkanek miękkich wynosi 24,6 na 1000 osobo-lat. Ponieważ większość tych zakażeń ustępuje samoistnie w ciągu 7 do 10 dni, szacunki dotyczące częstości występowania są bardzo różnorodne. Pośród hospitalizowanych pacjentów, szacunkowa częstość zakażeń skóry i tkanek miękkich wynosi od 7% do 10%. W warunkach opieki doraźnej, zakażenia te stanowią trzecie co do częstości rozpoznanie, po bólu w klatce piersiowej i astmie. Obserwuje się wyższą częstość tej choroby pośród mężczyzn (60% do 70% wszystkich przypadków) oraz wśród pacjentów w wieku od 45 do 64 lat. Około 70% do 75% wszystkich przypadków tego typu zakażeń leczonych jest w warunkach ambulatoryjnych, a wiele przypadków dotyczy okolic kończyn dolnych.<sup>17-18</sup>

## **Borelioza (zakażenie bakteryjne przenoszone na ludzi przez zainfekowane kleszcze)**

Borelioza jest najczęstszą w strefie umiarkowanej półkuli północnej chorobą przenoszoną przez kleszcze powodowaną przez bakterie z gatunku *Borrelia*. Niektóre gatunki kleszczy często występujących na zwierzynie płowej przechowują tę bakterię w swoich żołądkach. Borelioza jest przenoszona przez kleszcze w chwili ukąszenia skóry, które umożliwia bakterii zainfekowanie organizmu.

W Europie zgłaszanych jest około 85 000 przypadków tej choroby rocznie (liczbę tę oszacowano na podstawie dostępnych danych krajowych). Jednakże, liczba ta może być znacząco niedoszacowana, ponieważ procedury zgłaszania boreliozy w różnych krajach Europy są niespójne, a wiele przypadków choroby pozostaje nierozpoznanych. W USA rejestruje się rocznie od 15 000 do 20 000 przypadków, a choroba ta ma obecnie charakter endemiczny w 15 stanach.

Boreliozę częściej rozpoznaje się w sezonie letnim, zgodnie z wyższą aktywnością kleszczy w tym okresie, lecz pewna ilość przypadków zgłaszana jest także w pozostałych porach roku. W Europie, w minionych dziesięcioleciach kleszcze rozprzestrzeniły się na wyższe szerokości geograficzne (ich występowanie zaobserwowano w Szwecji), a także na większe wysokości nad poziomem morza (obserwacje w Czechach), a w wielu miejscach ich liczebność wzrosła. Wykazano, że zmiany obszaru i gęstości występowania kleszczy są związane ze zmianami klimatu. W tym samym czasie w Europie wzrosła także częstość występowania boreliozy i innych chorób przenoszonych przez kleszcze.

Bardziej narażone są osoby mieszkające lub spędzające dużo czasu na terenach trawiastych i zalesionych, sprzyjających rozwojowi kleszczy. Na szczególnie wysokie ryzyko zakażenia boreliozą narażeni są pracownicy leśni, myśliwi, rolnicy, strażnicy leśni oraz żołnierze ćwiczący w warunkach polowych. Z wyższym ryzykiem zakażenia wiążą się także niektóre aktywności rekreacyjne, takie jak biegi na orientację, polowania, uprawianie ogrodów i pikniki na świeżym powietrzu. Wykazano wyższą częstość występowania boreliozy wśród mężczyzn, prawdopodobnie w wyniku większego narażenia na kleszcze.

W pewnych badaniach wykazywano większą częstość boreliozy wśród dzieci, podczas gdy inne sugerują większą częstość tej choroby u osób w wieku produkcyjnym. Ludzie w każdym wieku i obojga płci są równie podatni na zakażenie. Najwyższy odsetek choroby występuje u osób w wieku od 45 do 64 lat, a następną grupą wiekową są osoby od 24 do 44 roku życia.

W większości przypadków choroba ta rozpoznawana jest na pierwszym (wczesnym) etapie, dzięki występowaniu typowych objawów. Choroba wczesnie leczona z zastosowaniem odpowiednich antybiotyków jest najczęściej całkowicie uleczalna, lecz w przypadku zaniechania leczenia może doprowadzić do poważnych powikłań ze strony układu nerwowego, serca i stawów.<sup>19-21</sup>

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Antybiotyki są stosowane w celu leczenia zakażeń wywołanych przez drobnoustroje (bakterie i określone pasożyty). Antybiotyki przepisuje się zwykle jedynie w przypadkach poważniejszych infekcji bakteryjnych.

Leki przeciwbakteryjne/antybiotyki są powszechnie klasyfikowane w oparciu o ich

mechanizm działania, budowę chemiczną lub spektrum aktywności. Leki, które działają na ścianę komórkową bakterii, takie jak penicyliny i cefalosporyny, wykazują działanie bakteriobójcze.

Aksetyl cefuroksymu jest półsyntetycznym antybiotykiem cefalosporynowym, o budowie chemicznej zbliżonej do penicyliny. Cefalosporyny hamują lub spowalniają wzrost bakterii nie dopuszczając do rozwoju ściany komórkowej. Ściana komórkowa chroni bakterie przed środowiskiem zewnętrznym i utrzymuje w całości zawartości ich komórek. Pozbawione ściany komórkowej bakterie nie są w stanie przetrwać.

Cefuroksym, podobnie jak inne cefalosporyny drugiej generacji, wykazuje aktywność głównie wobec bakterii Gram-dodatnich, ale także wobec bakterii Gram-ujemnych i krętków. Cefuroksym jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na ten antybiotyk, takie jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli* i wiele innych.

Lek oryginalny - Zinnat (produkowany przez firmę GlaxoSmithKline) jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej od roku 1987. Zatwierdzonym wskazaniem do stosowania cefuroksymu w Unii Europejskiej jest leczenie wymienionych poniżej infekcji u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy:

- *ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i gardła;*
- *ostre bakteryjne zapalenie zatok;*
- *ostre zapalenie ucha środkowego;*
- *ostre zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli;*
- *zapalenie pęcherza moczowego;*
- *odmiedniczkowe zapalenie nerek;*
- *niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;*
- *leczenie wczesnych stadiów boreliozy.*

Skuteczność bakteriologiczną środków przeciwbakteryjnych można w pewnym zakresie przewidzieć na podstawie ich właściwości farmakokinetycznych/farmakodynamicznych. W przypadku beta-laktamów, takich jak cefalosporyny, skuteczność bakteriologiczna zależy od czasu, w którym stężenie wolnego leku w surowicy przekracza wartość MIC (minimalne stężenie hamujące, stanowiące najniższe stężenie czynnika przeciwdrobnoustrojowego, które hamuje widoczny wzrost mikroorganizmu) docelowej bakterii (tzn.  $T > MIC$ ). Odsetek czasu pomiędzy przyjęciem kolejnych dawek, w którym stężenie antybiotyku we krwi pozostaje wyższe niż MIC dla infekującego organizmu stał się czynnikiem rokowniczym skuteczności antybiotyków beta-laktamowych. Za skuteczną wartość docelową  $T > MIC$  dla cefuroksymu w odniesieniu do większości gatunków bakterii uznaje się 40% lub więcej czasu pomiędzy przyjęciem kolejnych. Nie dotyczy to zakażeń gronkowcowych, dla których  $T > MIC$  w zakresie od 15 do 25% rokuje skuteczność. Zasady farmakokinetyki/farmakodynamiki wskazują, że w odniesieniu do aksetylu cefuroksymu, 250 mg i 500 mg dwa razy na dobę, wartość  $T > MIC$  przekracza 40% w odniesieniu do *S. pneumoniae* (zarówno wrażliwych, jak izolatów wykazujących pośrednią wrażliwość na penicyliny), *H. influenzae* i *M. catarrhalis*, i oczekuje się, że będzie skuteczny dla organizmów o wartości MIC do 1 µg/m, włącznie.

W rozdziałach 5.1 i 5.2 charakterystyki produktu leczniczego Ceroximu zawarto dalsze szczegóły dotyczące właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, potwierdzające skuteczność cefuroksymu wobec infekcji bakteryjnych zgodnych z zatwierdzonymi wskazaniem terapeutycznymi.<sup>22</sup>

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Odpowiedź na lek zależy od wieku, płci, rodzaju zakażenia lub upośledzenia czynności nerek/wątroby.

Cefuroksym, podobnie jak inne antybiotyki, może nie zapewniać korzyści w odniesieniu do wielu innych typów infekcji poza tymi, które wymieniono w Charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce, a jego stosowanie bez potrzeby może jedynie zwiększać ryzyko rozwoju oporności bakterii na antybiotyk.

Ponieważ w minionych dziesięcioleciach nastąpił rozwój oporności na cefuroksym u bakterii, które początkowo były wrażliwe na ten antybiotyk, co prowadzi do potencjalnego braku skuteczności leczenia, należy brać pod uwagę wszelkie nowe informacje/wytyczne lub opinie ekspertów dotyczące lokalnych oporności bakterii. Uwzględnianie takich informacji ma szczególne znaczenie w leczeniu poważnych zakażeń.

## VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p><b>1. Reakcje alergiczne:</b> [Reakcje nadwrażliwości, obejmujące: <i>wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, chorobę posurowiczą ciężkie reakcje skórne, takie jak: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka]</i></p>	<p>U niewielkiej liczby osób stosujących cefuroksym może dojść do reakcji alergicznej. Reakcja alergiczna może przyjmować formy od łagodnych (wysypka, pokrzywka, świąd), do ciężkich: rumień wielopostaciowy (wysypka z możliwością powstawania pęcherzy i wyglądem przypominającym tarczę - ciemny punkt centralny otoczony bledszą strefą, z ciemną obwódką), zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (wysypka obejmująca duże powierzchnie ciała, z pęcherzami i łuszczeniem się skóry, a także innymi objawami ogólnoustrojowymi), reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności z oddychaniem lub świszczący oddech).</p> <p>W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej, leczenie cefuroksymem należy przerwać i niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, aby zapobiec pogorszeniu stanu zdrowia.</p> <p>Cefuroksym należy do typu antybiotyków beta-laktamowych grupy cefalosporyn. Antybiotyki beta-laktamowe obejmują wszystkie antybiotyki posiadające pierścień laktamowy. Należą do niej pochodne penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy i karbapenemy. Pacjenci, u których stwierdzono występowanie reakcji alergicznych na antybiotyki beta-laktamowe są narażeni na najwyższe ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej na cefuroksym. Częstość występowania alergii na cefuroksym wśród pacjentów uczulonych na penicylinę wynosi od 10% do 20%. Jednakże, ostatnio nie wykazano zwiększonego występowania krzyżowych reakcji alergicznych na cefuroksym i kilka innych cefalosporyn drugiej i kolejnych generacji.</p>	<p>Tak, poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dokładną ocenę reakcji alergicznych na dowolne antybiotyki beta-laktamowe w przeszłości, przed rozpoczęciem leczenia cefuroksymem.</li> <li>• Ścisłą kontrolę objawów reakcji alergicznych sugerujących wczesny rozwój reakcji anafilaktycznej lub innych ciężkich reakcji skórnych.</li> </ul>

<p>2. <i>Nieprawidłowości związane z elementami krwi (np. niska liczba leukocytów i płytek krwi, nieprawidłowy rozpad krwinek czerwonych)</i> [Silne reakcje hemolityczne (np. leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna)]</p>	<p>Stosowanie leków cefalosporynowych, takich jak cefuroksym, może być związane z nieprawidłowościami dotyczącymi komórek krwi. U pacjentów stosujących cefuroksym zgłaszano spadek liczby leukocytów, dodatni wynik testu Coombsa (szczegóły podano powyżej) i spadek liczby płytek krwi (komórek powodujących krzepnięcie krwi), jako niezbyt częste reakcje niepożądane, które mogą występować u 1 na 100 osób, i które ujawniano podczas analizy wyników badania krwi. Z tego powodu należy wykonywać regularne badania krwi, mające na celu wykrywanie wszelkich nieprawidłowości w tym zakresie.</p> <p>Cefuroksym, podobnie jak inne cefalosporyny, jest związany z bardzo rzadko występującą niedokrwistością hemolityczną, czyli chorobą krwi, w której lek wyzwał reakcję układu odpornościowego skierowaną przeciwko własnym krwinkom czerwonym. Powoduje to przedwczesny rozpad krwinek czerwonych, czyli tak zwaną hemolizę.</p>	<p>Tak, poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• regularne badania krwi w czasie trwania leczenia cefuroksymem</li> </ul>
---	---	--

### Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<p>3. <i>Upośledzenie czynności wątroby</i> [Niewydolność wątroby]</p>	<p>Leczenie cefalosporynami, takimi jak cefuroksym, może wiązać się z niewielkim wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, lecz reakcje takie są zwykle łagodne, przejściowe i nie są związane z występowaniem objawów lub rozwojem poważnego uszkodzenia wątroby, takiego jak stan zapalny lub niewydolność.</p> <p>Częstość występowania takich wzrostów aktywności określono jako sięgającą aż 11%, lecz jest ona zmienna w zależności od częstotliwości wykonywania badań kontrolnych, czasu trwania leczenia, oraz natury i nasilenia choroby podstawowej. Objawiające się klinicznie uszkodzenie wątroby związane z doustnym stosowaniem cefalosporyn występuje rzadko i dotychczas opublikowano jedynie pojedyncze opisy przypadków związanych ze stosowaniem cefuroksymu.</p>
<p>4. <i>Antybiotykooporność bakterii</i> [oporność bakterii na antybiotyki]</p>	<p>Z opornością na antybiotyk mamy do czynienia, gdy antybiotyk traci swoją zdolność do skutecznego kontrolowania rozwoju lub niszczenia bakterii, czyli gdy bakterie mnożą się w obecności terapeutycznego stężenia antybiotyku.</p> <p>Oporność na antybiotyki jest zjawiskiem naturalnym. Gdy dany antybiotyk jest stosowany, bakterie, które potrafią oprzeć się jego działaniu mają większą szansę przetrwania, niż bakterie wrażliwe. Bakterie wrażliwe zostają zabite lub ich wzrost zostaje zahamowany przez antybiotyk, co skutkuje wybiórczą presją na przeżywalność opornych szczepów bakterii. Do pewnego rozwoju oporności dochodzi bez działania człowieka, ponieważ</p>



	<p>bakterie potrafią produkować i używać antybiotyków przeciw innym bakteriom, co prowadzi do niskiego poziomu naturalnej selekcji wobec oporności na antybiotyki. Jednakże, obserwowane obecnie wysokie poziomy występowania bakterii opornych na antybiotyki można przypisać nadużywaniu i nieprawidłowemu używaniu antybiotyków. Pacjenci czasami stosują antybiotyki niepotrzebnie, w leczeniu chorób wirusowych, takich jak przeziębienie.</p> <p>Niektóre bakterie są naturalnie odporne na określone typy antybiotyków. Jednakże, bakterie mogą także nabrać antybiotykooporności na dwa sposoby: w wyniku mutacji genetycznej lub poprzez nabycie oporności od innej bakterii.</p> <p>Cefuroksym ma działanie bakteriobójcze wobec wielu organizmów, włącznie ze szczepami produkującymi beta-laktamazy. Cefuroksym jest lekiem o wyższej aktywności wobec ziarniaków Gram-ujemnych, prątków Gram-ujemnych, bakterii beztlenowych niż ziarniaków Gram-dodatnich i prątków Gram-dodatnich. <i>Listeria monocytogenes</i> i niektóre szczepy enterokoków, takie jak <i>Enterococcus faecalis</i> i MRSA są odporne na cefuroksym.</p> <p>Oporność na cefalosporyny, takie jak cefuroksym, może wynikać z tego, że lek nie dociera do miejsca swojego działania, lub też być wynikiem zmian struktury białek wiążących penicyliny. Może to prowadzić do wiązania cefalosporyn z beta-laktamazami, które hydrolizują pierścień beta-laktamowy i dezaktywują cefalosporyny.</p> <p>Zniszczenie budowy beta-laktamu na drodze hydrolizy jest dominującym sposobem uzyskania oporności na cefuroksym i inne, podobne cefalosporyny. Ogromne ilości beta-laktamazy są uwalniane przez wiele organizmów Gram-dodatnich. Bakterie Gram-ujemne produkują mniejsze ilości enzymu beta-laktamazy, lecz jej położenie okołocytoplazmatyczne czyni ją bardziej zdatną do niszczenia cefalosporyn. Jednakże, cefuroksym jest bardziej odporny na hydrolizę pod wpływem beta-laktamaz uwalnianych z bakterii Gram-ujemnych niż cefalosporyny pierwszej generacji.</p>
<p>5. Stosowanie podczas karmienia piersią [Stosowanie podczas laktacji]</p>	<p>Choć cefuroksym przenika do mleka matki, ilości te są prawdopodobnie zbyt małe, aby mogły spowodować jakiegokolwiek problemy u niemowląt. Jednakże, karmienie piersią podczas stosowania cefuroksymu może powodować występowanie pleśniawek lub biegunki u dziecka, i w związku z tym może istnieć konieczność przerwania karmienia piersią w tym okresie.</p> <p>Gdy cefuroksym jest stosowany przez matkę karmiącą piersią, należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia dziecka. Cefuroksym należy stosować podczas karmienia piersią jedynie wtedy, gdy zdecyduje o tym lekarz po rozważeniu korzyści i ryzyka.</p>

## Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
6. Stosowanie przez kobiety w ciąży i karmiące [Stosowanie w okresie ciąży i laktacji]	<p>Nie ma informacji o szkodliwym działaniu cefuroksymu w wyniku stosowania przez kobiety ciężarne, lecz - podobnie jak w przypadku wszystkich leków - należy zachować ostrożność stosując go w okresie ciąży.</p> <p>Badania na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu na ciążę, rozwój nienarodzonego dziecka, ani na noworodka. Nie ma kontrolowanych danych dotyczących ludzi. Cefuroksym należy stosować w czasie ciąży jedynie w sytuacji, kiedy jego zastosowanie jest bezspornie konieczne.</p> <p>W pewnych badaniach naukowych wykazano, że lek pokonuje barierę łożyska, lecz nie zaobserwowano niekorzystnych działań na płód, ani na noworodka, i nie stwierdzono istnienia związku pomiędzy stosowaniem cefuroksymu a wadami wrodzonymi.</p> <p>Cefuroksym w małych ilościach przenika do mleka matki. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku przez kobiety karmiące piersią są ograniczone. Więcej szczegółów przedstawiono w opisie ryzyka "<i>Stosowanie podczas karmienia piersią</i>", powyżej.</p>
7. Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby [Zastosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby]	<p>Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ cefuroksym jest wydalany głównie za pośrednictwem nerek, niewydolność wątroby nie powinna mieć wpływu na sposób obróbki i usuwania cefuroksymu przez organizm.</p>
8. Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy [Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy]	<p>Nie zaleca się stosowania cefuroksymu u dzieci poniżej 3 miesiąca życia, ponieważ nie są znane bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie wiekowej.</p> <p>Dzieciom, które nie są w stanie przełknąć cefuroksymu w postaci tabletek powlekanych, możliwe jest podanie cefuroksymu w postaci zawiesiny do stosowania doustnego. Tabletki i proszek do sporządzania zawiesiny nie są równoważne biologicznie i nie można stosować ich zamiennie z bezpośrednim przeliczeniem "miligram na miligram".</p>

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Charakterystyka produktu leczniczego leku Cerxim, tabletki powlekane 250 mg i 500 mg zawiera szczegółowe dane dotyczące sposobu używania leku, czynników ryzyka oraz zalecenia dotyczące zmniejszenia ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia. Skrócona ich forma w przystępnej formie zawarta jest w ulotce dołączonej do opakowania. Środki wskazane w tych dokumentach są określane jako rutynowe środki zmniejszenia ryzyka.

W odniesieniu do wszystkich wymienionych powyżej zagrożeń, rutynowe środki zmniejszenia ryzyka przedstawione w charakterystyce ulotce dołączonej do opakowania uznaje się za wystarczające i podmiot odpowiedzialny nie proponuje żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do przedstawionych zagrożeń.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

#### **VI. 2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych**

**Tabela 1 Podsumowanie zmian planu zarządzania ryzykiem dokonanych z biegiem czasu**

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
wersja 1.0	14 stycznia 2015	<p><b>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Reakcje nadwrażliwości:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna, choroba posurowicza, gorączka polekowa, ciężkie reakcje skórne: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (nekroliza wysypkowa)</i></li> </ul> </li> </ol> <p><b>Istotne potencjalne zagrożenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. <i>Reakcja Jarischa-Herxheimera</i></li> <li>3. <i>Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy</i></li> <li>4. <i>Wpływ na wyniki badań diagnostycznych (np. test Coombsa, test z żelazocyjankiem potasu)</i></li> <li>5. <i>Zaburzenia krwi (np. leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna)</i></li> <li>6. <i>Niewydolność wątroby</i></li> <li>7. <i>Stosowanie u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności wątroby (klirens kreatyniny &lt;30ml/min)</i></li> <li>8. <i>Oporność bakterii</i></li> </ol> <p><b>Brakujące informacje:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. <i>Stosowanie podczas ciąży i laktacji</i></li> <li>10. <i>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby</i></li> </ol>	<p>Nowy plan zarządzania ryzykiem wydany dla nowego wniosku o dopuszczenie do obrotu dla wyrobów zawierających cefuroksym.</p>

wersja 1.1	09 czerwca 2015	<p><b>Podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa</b> zaktualizowano w <b>Części II Modułu SVIII</b> w sposób następujący:</p> <p><b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b></p> <p>1. <i>Reakcje nadwrażliwości (włącznie z reakcją anafilaktyczną i ciężkimi reakcjami skórnymi, takimi jak: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (nekroliza wysypkowa)</i></p> <p><b>Istotne potencjalne zagrożenia</b></p> <p>2. <i>Zaburzenia krwi (np. leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna)</i></p> <p>3. <i>Niewydolność wątroby</i></p> <p>4. <i>Stosowanie u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności wątroby (klirens kreatyniny &lt;30ml/min)</i></p> <p>5. <i>Oporność bakterii</i> <b>Brakujące informacje:</b></p> <p>6. <i>Stosowanie podczas ciąży i laktacji</i></p> <p>7. <i>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby</i></p>	<p>Zgodnie z zaleceniami kraju referencyjnego (Holandii) ze Wstępnego raportu oceny w dniu 70 (NL/H/3434/001- 002/DC) zaktualizowano Podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa nadając mu brzmienie, „<i>Reakcje nadwrażliwości (włącznie z reakcją anafilaktyczną i ciężkimi reakcjami skórnymi, takimi jak: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (nekroliza wysypkowa)</i>”, a następujące potencjalne zagrożenia usunięto: „<i>Reakcja Jarischa-Herxheimera</i>”, „<i>Rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy</i>” i „<i>Wpływ na wyniki badań diagnostycznych (np. test Coombsa, test z żelazocyjankiem potasu)</i>”</p>
		<p><b>Część III, Część V i Część VI</b> zmieniono.</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami kraju referencyjnego (Holandii) ze Wstępnego raportu oceny w dniu 70 (NL/H/3434/001- 002/DC) zaktualizowano Część III Tabela III.1, Część V i Część VI zgodnie ze zmianami wprowadzonymi w podsumowaniu zagrożeń dla bezpieczeństwa.</p>
		<p><b>Część VII-Aneks 2</b> zaktualizowano zgodnie z nową propozycją charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania.</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami kraju referencyjnego (Holandii) ze Wstępnego raportu oceny w dniu 70 (NL/H/3434/001- 002/DC) dokonano zmian w rozdziale 4.2 charakterystyce produktu leczniczego.</p>
wersja 1.2	18 sierpnia 2015	<p><b>Podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa</b> zaktualizowano w <b>Części II Modułu SVIII</b> w sposób następujący:</p> <p><b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b></p> <p>1. <i>Reakcje nadwrażliwości, obejmujące:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy, chorobę posurowiczą,</i></li> </ul>	<p>Zgodnie z zaleceniami kraju referencyjnego (Holandii) ze Wstępnego raportu oceny w dniu 70 (NL/H/3434/001- 002/DC), z uwzględnieniem komentarzy krajów zainteresowanych (Niemiec) w dniu 100, podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa zaktualizowano w następujący</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkimi reakcjami skórnymi, takimi jak: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (nekroliza wysypkowa)</li> </ul> <p>2. Silne reakcje hemolityczne (np. leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna)</p> <p><b>Istotne potencjalne zagrożenia</b></p> <p>3. Niewydolność wątroby</p> <p>4. Oporność bakterii</p> <p>5. Stosowanie podczas laktacji</p> <p><b>Brakujące informacje:</b></p> <p>6. Wpływ na płodność</p> <p>7. Stosowanie podczas ciąży i laktacji</p> <p>8. Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby</p> <p>9. Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy</p>	<p>sposób: istotne potencjalne ryzyko "Zaburzenia krwi (np. leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna)" zmieniono na zidentyfikowane ryzyko „Silne reakcje hematologiczne (np. leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna)”</p> <p>potencjalne ryzyko „Stosowanie u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności wątroby (klirens kreatyniny &lt;30ml/min)” usunięto i dodano nowe potencjalne ryzyko „Stosowanie w okresie laktacji”.</p> <p>Dodano także nowe brakujące informacje: „Wpływ na płodność” i „Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy”.</p>
		<p><b>Część III, Część V i Część VI</b> zmieniono.</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami kraju referencyjnego (Holandii) ze Wstępnego raportu oceny w dniu 120 (NL/H/3434/001- 002/DC) zaktualizowano Część III Tabela III.1, Część V i Część VI zgodnie ze zmianami wprowadzonymi w podsumowaniu zagrożeń dla bezpieczeństwa.</p>