# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКСЕТИН 1,5 g прах за инжекционен разтвор

AXETINE 1.5g powder for solution for injection

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа като активно вещество цефуроксим натрий *(cefuroxime sodium),* еквивалентно на цефуроксим 1,5 g.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бял до леко жълтеникав стерилен прах за инжекционен разтвор.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Аксетин 1,5 g е бактерициден цефалоспоринов антибиотик, устойчив срещу повечето β- лактамази и активен срещу широк спектър Грам-положителни и Грам-отрицателни патогенни микроорганизми.

Той е показан за лечение на инфекции преди изясняване на причинителя или на такива, причинени от чувствителни микроорганизми.

Показанията включват:

* *инфекции на дихателни пътища:* инфектирани бронхиектазии, остър бронхит, хроничен бронхит, следоперативни инфекции на гръдния кош, белодробен абсцес и бактериална пневмония;
* *оториноларингологични инфекции:* фарингит, синуит, тонзилит и отит на средното ухо;
* *инфекции на пикочната система :* асимптоматична бактериурия, цистит и остър, или хроничен пиелонефрит;
* *инфекции на меките тъкани:* целулит, еризипел и раневи инфекции;
* *костно-ставни инфекции:* септичен артрит и остеомиелит;
* *акушеро-гинекологични инфекции:* тазово-възпалителна болест;
* *гонорея:* особено при непоносимост към пеницилини;
* *други инфекции:* бактериален менингит, перитонит и септицемия.

Профилактика срещу инфекции в коремната, тазовата, ортопедичната, сърдечната, белодробната, езофагеалната и съдовата хирургия, където има повишен риск от инфекции.

Ефективен е самостоятелно, но при необходимост може да бъде комбиниран с аминогликозиден антибиотик или метронидазол (перорално, инжекционно или чрез супозитории), особено при профилактика на колоректални или гинекологични операции.

Цефуроксим е наличен също под формата на аксетилов естер за перорално приложение. Това улеснява продължаването на приема на един и същ антибиотик, при клинични показания за преминаване от парентерална на перорална терапия. Цефуроксим натрий е ефективен за лечение на пневмония и обостряния при хроничен бронхит, когато при показания за перорална терапия се продължава с цефуроксим под формата на аксетилов естер за перорално приложение.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Аксетин 1,5 g се прилага чрез интрамускулна, бавна интравенозна инжекция или чрез бавна интравенозна инфузия. За подготовка виж “Указания за употреба''

*Обши препоръки за дозиране:*

*Възрастни:* Повечето инфекции се повлияват от 750 mg 3 пъти дневно чрез интрамускулно или интравенозно инжектиране. При тежки инфекции, или животозастрашаващи инфекции, дозата трябва да се повиши до 1,5 g на 8 часа интравенозно. Честотата на дозиране може да се увеличи на всеки 6 часа, независимо интрамускулно или интравенозно. Общата дневна доза е от порядъка на 3-6 g. При определени клинични показания някои инфекции се повлияват от дози до 1,5 g два дневно (i.m. или i.v.), последвано от перорален прием на цефуроксим под формата на аксетилов естер за перорално приложение.

*Деца (2-11* годишни): Повечето инфекции ще отговорят задоволително на дневна доза от 60 mg/kg телесно тегло дневно, приложени на всеки 8 или 6 часа. Обичайната дневна доза е от порядъка на 30 mg -100 mg/kg телесно тегло на ден.

*Деиа и кърмачета (28 ден - 23 месен):* Повечето инфекции ще отговорят задоволително на дневна доза от 60 mg/kg телесно тегло дневно, приложени като равно разделени дози на всеки 8 или 6 часа. Обичайната дневна доза е от порядъка на 30 mg - 100 mg/kg телесно тегло на ден.

*Новородени (1-27 ден) или недоносени (< 36 гестаиионна седмица) новородени:* От 30 до 100 mg/kg дневно като равно разделени дози на всеки 12 или 8 часа (виж “Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба").

*Пациенти в напреднала възраст:* Не се изисква промяна на дозата само на база възраст.

*Чернодробна недостатъчност:* Не се изисква промяна на дозата поради чернодробно увреждане.

*Бъбречна недостатъчност:* цефуроксим се екскретира чрез бъбреците и се изисква намаление на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция, с креатининов клирънс < 20 ml/min. Препоръчват се следните дози:

*Креатининов клирънс 10-20 ml/min:* 750 mg на всеки 12 часа

*Креатининов клирънс < 10 ml/min:* 750 mg на всеки 24 часа

*Хемодиализа:* 750 mg на всеки 24 часа и допълнително по 750 mg след всяка диализа

*Продължителна перитонеална диализа:* 750 mg на всеки 12 часа

*Пациенти с бъбречна недостатъчност при* *продължителна артериовенозна* *хемодиализа или хемофилтрация с висок поток: 750 mg на всеки 12 часа*

*Хемофилтрация с нисък поток:* 750 mg на всеки 24 часа

Освен това цефуроксим може да се смеси с разтвора за перитонеална диализа (около 250mg на 21 диализен разтвор).

***Специфични препоръки за дозиране:***

*Гонорея:* Единична доза от 1,5 g като интрамускулна инжекция. За свеждане до минимум на болката от инжекцията се препоръчва дозата да се приложи като две инжекции с по 750 mg в различни места, например в двата хълбока.

*Менингит:* Цефуроксим може да се използва за монотерапия на бактериален менингит, причинен от чувствителни микроорганизми.

Възрастни: 3 g интравенозно на всеки 8 часа.

Кърмачета и деца: 150 до 250 mg/kg/24 часа интравенозно, приложени в три или четири разделени дози.

Новородени: 100 mg/kg/24 часа интравенозно.

*Профилактика:*

Обичайната доза е 1,5 g интравенозно при въвеждане в анестезия за коремни, тазови и ортопедични операции, като може да бъде допълнена с две инжекции от 750 mg интрамускулно 8 и 16 часа по-късно. При сърдечни, белодробни, езофагеални и съдови операции обичайната доза е 1,5 g интравенозно при въвеждане в анестезия, продължена със 750 mg интрамускулно 3 пъти дневно за още 24-48 часа.

При пълно ставно протезиране, 1,5 g цефуроксим прах за инжекционен разтвор, може да се смесят, както са сухи с всяка опаковка метил метакрилатен циментов полимер, преди прибавяне на течен мономер.

Тежестта на инфекцията и клиничния статус на пациента определят продължителността на лечението, което трябва да бъде удължено за 24-48 часа след като пациента стане асимптомен или афебрилен.

Обикновено е ефективен като монотерапия, но когато е необходимо и клинично оправдано, може да бъде прилаган в комбинация с аминогликозиди или метронидазол.

**Преминаване от парентерална към перорална терапия:**

Пневмония:

Цефуроксим натрий 1,5 g три пъти дневно (i.v.), за 48 до 72 часа, последвано от перорален прием на 500 mg цефуроксим под формата на аксетилов естер за перорално приложение, два пъти дневно за 7-10 дни.

Тежки обостряния на хроничен бронхит:

750 mg цефуроксим натрий три пъти дневно (i.v. или i.m.) за 48 до 72 часа, последвани от перорален прием на 500 g цефуроксим под формата на аксетилов естер за перорално приложение, два пъти дневно за 5-10 дни.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност активното вещество или към някое от помощните вещества, или към антибиотици от цефалоспориновата група.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Предупреждения:*

Въпреки, че обикновено цефалоспориновите антибиотици могат да се прилагат безопасно при пациенти, свръхчувствителни към пеницилини, се съобщава за кръстосани реакции на свръхчувствителност. Пациентите с анамнеза за анафилактична реакция към пеницилини се нуждаят от специални грижи.

Високи дози цефалоспорини трябва да се прилагат внимателно едновременно с аминогликозиди или бримкови диуретици като фуроземид, тъй като тези комбинации се смята, че могат засегнат неблагоприятно бъбречната функция. При тези пациенти, при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се проследява състоянието на бъбречната функция.

*Предпазни мерки:*

При новородени на термина или недоносени, серумният живот на цефуроксим може да бъде удължен три до пет пъти в сравнение с този при възрастни.

Цефуроксим се екскретира предимно през бъбреците и се изисква редукция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност.

В много редки случаи, при лечение на менингит при деца, с цефуроксим натрий, както и при други терапевтични схеми, се описва слаба до по-силна загуба на слуха. Описва се персистиране на положителните CSF култури за Haemophilus influenzae на 18 и 36 часа след инжектиране на цефуроксим натрий, като това се наблюдава също и при други антибиотични комбинации. Не е установено клиничното значение на тези данни.

Тежестта на инфекцията, клиничното състояние на пациента и чувствителността на микроорганизма определят кога да се премине от парентерална към перорална терапия. При липса на клинични данни за подобрение за период от 72 часа, трябва да се продължи с парентерално въвеждане на продукта.

Цефалоспорините може да се свържат с намаляване на протромбиновата активност. Рискови са пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност, с недохранване, както и пациентите на продължителна антибактериална терапия и тези които преди това са стабилизирани с антикоагулантна терапия. При рискови пациенти трябва да се проследява протромбиновото време и ако е показано да се прилага витамин К.

При пациенти с ограничен прием на натрий, трябва да се отбележи, че еквивалент на 1g цефуроксим съдържа приблизително 2,2 mmol натрий.

Може да се наблюдава абсорбция на цефалоспорините към повърхността на клетъчната мембрана на червените кръвни клетки, с реакция на антитела срещу лекарствения продукт. Това може да доведе до позитивиране на теста на Кумбс и много рядко до хемолитична анемия. Възможно е за тази реакция да се наблюдава кръстосана реактивност с пеницилини.

Пациентите, развили диария могат да имат псевдомембранозен колит, който е съобщаван при всички широкоспектърни антибиотици. Тежестта може да е в границите от умерена до животозастрашаваща. Спирането на лекарствения продукт е обичайно задоволително за умерените случаи, по-тежките случаи изискват съответни мерки. За да се потвърди *Clostridium difficile* трябва да се използват диагностични средства и да се включи подходяща антибиотична терапия (ванкомицин или метронидазол). Не трябва да се прилагат продукти, които могат да причинят фекална стаза.

При пациенти с анамнеза за стомашно-чревни заболявалия, особено колит, широкоспектърните антибиотици трябва да се употребяват с внимание.

Продължителната употреба на цефуроксим може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, в случай на такава суперинфекция, трябва да се вземат подходящи мерки. По време на продължително лечение, пациентите трябва да бъдат проследявани с внимание за белези на суперинфекция.

Интракамерно приложение и нарушение на очите

Съставът на Аксетин не е предназначен за интракамерно приложение. Сериозни офталмологични нежелани реакции са съобщавани като отделни случаи или в група след неодобрено в показанието интракамерно приложение на цефуроксим натрий в състав във флакони, одобрен за интравенозно/ интрамускулно приложение. Тези реакции включват оток на макулата, оток на ретината, отлепване на ретината, токсичност за ретината, зрително увреждане, намалена зрителна острота, замъглено зрение, помътняване на роговицата и оток на роговицата.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*С други лекарствени продукти:*

*Аминогликозидни антибиотици:* при съвместна употреба с цефуроксим трябва внимание, особено при високи дози, поради потенцииране на нефротоксичността. Клиничният опит показва, че е малко вероятно да се появи проблем в препоръчителните дози.

*Фуроземид (и други бримкови диуретици):* при съвместна употреба трябва внимание, тъй като може да се потенциира нефротоксичността, особено при високи дози на цефуроксим.

Клиничният опит показва, че е малко вероятно да се появи проблем в препоръчителните дози.

*Пробенецид:* при съвмесно приложение с Пробенецид, екскрецията на цефуроксим се забавя, което води до повишени максимални серумни нива.

***Лабораторни тестове :***

*Определяне на кръвна/ серумна глюкоза:* Използването на мед-редукционните тестове (на Бенедикт, Фелинг) може да доведе до леко отклонение, но не до фалшиво положителни резултати, характерни за някои други цефалоспорини. Препоръчва се да се използват ензимни тестове за глюкозурия (глюкозооксидазен, хексокиназен).

*Определяне на креатинин:* Цефуроксим не повлиява резултатите от определянето на креатинин измерван чрез алкалния пикратен метод.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

При опити с животни не са установени някакви ембриотоксични или тератогенни ефекти, но все пак такива проучвания не винаги са показателни за поведението при човека. Няма адекватни и добре контролирани проучвания при хора, и има недостатъчни доказателства за безопасността или липсата на безопасност при хора. Ако се предприеме употребата по време на бременност, трябва да се прави с внимание и само след внимателна оценка на възможната полза за майката срещу непознатия потенциален риск за плода.

### Кърмене

Цефуроксим се екскретира в кърмата. Препоръчително е кърменето да бъде преустановено по време на лечение с цефуроксим.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено влияние на цефуроксим върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции по време на лечение с цефуроксим са много редки (< 1/10 000), и обикновено леки и бързопреходни.

Използвана е следната класификация за честота:

Много чести: ≥ 1/10

Чести: ≥ 1/100 и <1/10

Нечести: ≥ 1/1000 и <1/100

Редки: ≥ 1/10 000 и <1/1 000

Много редки: <1/10 000.

**Инфекции и инфестацин:**

Редки: свръхрастеж на *Candida,*

**Нарушения на кръвта и лимфната система:**

Чести: неутропения, еозинофилия.

Нечести: левкопения, намалена концентрация на хемоглобин, позитивен тест на Кумбс.

Редки: тромбоцитопения.

Много редки: хемолитична анемия.

Цефалоспорините са група лекарства, които могат да се фиксират към мембраната на еритроцитите и да реагират с антитела, насочени към продукта. По този начин тези лекарства могат да позитивират теста на Кумбс (могат да повлияят на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане) и много рядко да причинят хемолитична анемия.

**Нарушения на имунната система:**

Реакции на свръхчувствителност:

Нечести: кожен обрив, уртикария и сърбеж.

Редки: повишена температура.

Много редки: интерстициален нефрит, анафилаксия, кожен васкулит.

Вижте също „Нарушения на кожата и подкожната тъкан” и „Нарушения на бъбреците и пикочните пътища”.

**Стомашно-чревни нарушения:**

Нечести: стомашно-чревни смущения.

Много редки: псевдомембранозен колит.

**Хепато-билнарни нарушения:**

Чести: преходно покачване на чернодробните ензими.

Нечести: преходно покачване на билирубина.

Преходното покачване на чернодробните ензими или серумния билирубин настъпва предимно при пациенти със съществуващо вече чернодробно заболяване, но няма доказателства за хепатотоксично действие на продукта.

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Много редки: еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън.

Вижте също „Нарушения на имунната система”.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

Много редки: покачване на серумния креатинин, покачване на уреята в кръвта и понижаване на креатининовия клирънс (виж 4.4.).

Вижте също „Нарушения на имунната система”.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Чести: реакции на мястото на приложение, което може да включва болка и тромбофлебит.

Болката на мястото на приложение на интрамускулна инжекция е по-честа при по-високи дози. Все пак това не трябва да бъде причина за прекъсване на лечението.

## 4.9. Предозиране

### *Симптоми:*

Предозирането с цефалоспорини може да се предизвика дразнене на ЦНС и гърчове.

### *Лечение:*

Няма специфичен антидот за цефуроксим. При проява на гърчове, лечението с цефуроксим трябва да се прекрати. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо, трябва да се приложи съответно антиконвулсивно лечение за гърчовете и пациента да се проследява от близо. Хемодиализата или перитонеална диализа е ефективна за понижението на серумните нива на цефуроксим.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: втора генерация цефалоспорини; АТС код: J01DC02

Цефуроксим е бактерициден, цефалоспоринов антибиотик, който е устойчив на повечето бактериални р-лактамази и е активен срещу широк спектър Грам-положителни и Грам- отрицателни бактерии, включително ампицилин-резистентни или амксицилин-резистентни щамове.

Цефуроксим инхибира синтезата на бактериалната клетъчната стена на активно делящите се клетки чрез свързване към един или повече пеницилин свързващи протеини. Тези протеини се свързват с бактериалната клетъчна мембрана и играят роля в синтеза на клетъчната стена. Резултатът е дефектна клетъчна стена, която е осмотично нестабилна. Хипотеза е, че цефалоспорините намаляват наличността на инхибитор на муреин хидролизата, ензим ангажиран в деленето на клетките. Ако не е инхибиран, ензимът може да разруши интегритета на клетъчната стена с резултат лезия на бактериалната клетка. Цефуроксим натрий е устойчив на повечето β-лактамази.

Микробиология:

Цефуроксим е активен *in vitro* срещу следните микроорганизми:

Грам-отрицателни аероби: *Enterobacter sp., Escherichia coli, Haemophilus influenzae* (вкл ампицилин-резистентни щамове), *Haemophilus parainfiuenzae* (вкл. ампицилин -резистентни щамове), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Klebsiella spp.,* включително и *K. pneumoniae, Neisseria spp.,* включително *N. Gonorrhoeae* (включително пеницилаза продуциращи и непродуциращи щамове), *Proteus mirabilis, Proteus rettgeri, Salmonella spp., включително* *Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Providencia spp.*

Грам-положителни аероби: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (включително пеницилаза продуциращи щамове, но без метицилин-резистентни щамове) и някои щамове стрептококи - *Streptococcus pyogenes* (и други β-хемолитични стрептококи), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* група В *(Streptococcus agalactiae)* и *Streptococcus mitis* (група *viridans); Bordetella pertussis.*

Анаеробни организми:

Грам-положителни и Грам-отрицателни cocci (вкл. *Peptococcus* и *Peptostreptoccus species).* Грам-положителни бацили (вкл. повечето *Clostridium species)* и Грам-отрицателни бацили (вкл. *Bacteroides* и *Fusobacterium species).*

*Propionibacterium spp.*

Други микроорганизми:

*Borrelia burgdorferi.*

Резистентни щамове: *Acinetobacter calcoaceticus, Campylobacter spp., Clostridium difficile, Legionella sp., Listeria monocytogenes, Pseudomonas spp.,* резистентни към метицилин щамове на *Staphylococcus aureus* u *Staphylococcus epidermidis.* Някои щамове от *Bacteroides fragilis, Citrobacter sp., Serratia sp.* са също резистентни.

*In vitro* действието на цефуроксим в комбинация с аминогликозидни антибиотици е адитивно, с отделни данни за синергизъм.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Максималната серумна концентрация след интрамускулно приложение се достига за около 30 до 45 минути.

След интрамускулно или интравенозно приложение плазмения полуживот е приблизително 70 минути.

Почти цялата доза цефуроксим (85-90% цефуроксим) се екскретира в урината като непроменено лекарство, приблизително 50% чрез глумерулна филтрация, и 50% през бъбречните тубули, около 90% през началните 6 часа, с фактическо 100% отделяне за 24 часа. Съвместно с орален Пробенецид се стига до 40% редукция на бъбречната тубулна екскреция с последващо увеличение на върховите серумни нива и серумния полуживот от около 30%.

Като последица на начина на екскреция, високи концентрации цефуроксим могат да се достигнат в урината, доза от 750 mg интрамускулно води до средни концентрации в урината от 1300 μg/ml за 8 часа. Интравенозно приложение на дози от 750 mg и 1,5 g дава средни нива в урината от 1150 μg/ml и 2500 μg/ml, съответно.

При нормални възрастни средният елиминационен полуживот е 1,1 часа -1,3 часа, той е удължено при новородени като може да бъде 3-5 пъти по-висок от този за възрастни, при напреднала възраст достига до 1,7 часа - 2,3 часа, и при бъбречно увреждане се удължава, където се изисква редукция на дозата.

Цефуроксим е приблизително 50% свързан с плазмените протеини и плазмените концентрации се намаляват с диализа.

Цефуроксим е широко разпределен в тялото, с високи концентрации в урината, а концентрации на цефуроксим надвишаващи минималните инхибиторни нива за най-често срещаните патогени се достигат в костите, воднистата течност на окото, храчка, синовиална течност, пот. Терапевтични концентрации се достигат в цереброспиналната течност само, ако са възпалени менингите. Цефуроксим преминава плацентарната бариера и екскретира в кърмата

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма значими данни за предписващия, които не са отразени на друго място в КХП.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd.,

1-10 Constantinoupoleos,

P.O. Box 51409,

Limassol, CY-3505,

Кипър

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20040101

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

Дата на първо разрешаване: 08 март 2004 г.

Дата на последно подновяване: 03 юли 2009 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2018