

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИСПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта	Приложение 1
Към Рег. №	200/1073
Разрешение №	63172 / 27-07-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аксетин 750 mg прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Axetine 750 mg powder for solution for injection/ infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа цефуроксим натрий (*cefuroxime sodium*), еквивалентно на 750 mg цефуроксим (*cefuroxime*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бял до почти бял или леко жълтеникав стерилен прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Аксетин 750 mg е показан за лечение на изброените по-долу инфекции при възрастни и деца, включително новородени (от раждането) (вж. точки 4.4 и 5.1):

- пневмония, придобита в обществото;
- остри екзацербации на хроничен бронхит;
- усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит;
- инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции;
- интраабдоминални инфекции (вж. точка 4.4);

профилактика срещу инфекции при гастроинтестинална (включително на хранопровода), ортопедична, сърдечно-съдова и гинекологична хирургична операция (включително цезарово сечение).

За лечение и профилактика на инфекции, при които има голяма вероятност за наличие на анаероби, цефуроксим трябва да се прилага с допълнителни подходящи антибактериални средства.

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблица 1. Възрастни и деца ≥ 40 kg

Показание	Доза
Пневмония, придобита в обществото, и остри екзацербации на хроничен бронхит	750 mg на всеки 8 часа (интравенозно или интрамускулно)
Инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции	
Интраабдоминални инфекции	
Усложнени инфекции на пикочните пътища,	1,5 g на всеки 8 часа



Показание	Доза
включително пиелонефрит	(интравенозно или интрамускулно)
Тежки инфекции	750 mg на всеки 6 часа (интравенозно) 1,5 g на всеки 8 часа (интравенозно)
Хирургична профилактика при гастроинтестинални, гинекологични (включително цезарово сечение) и ортопедични операции	1,5 g при въвеждане в анестезия. Може да се приложат две допълнителни дози от 750 mg (интрамускулно) след 8 и 16 часа.
Хирургична профилактика при сърдечно-съдови и езофагеални операции	1,5 g при въвеждане в анестезия, последвано от 750 mg (интрамускулно) на всеки 8 часа за още 24 часа.

Таблица 2. Деца <40kg

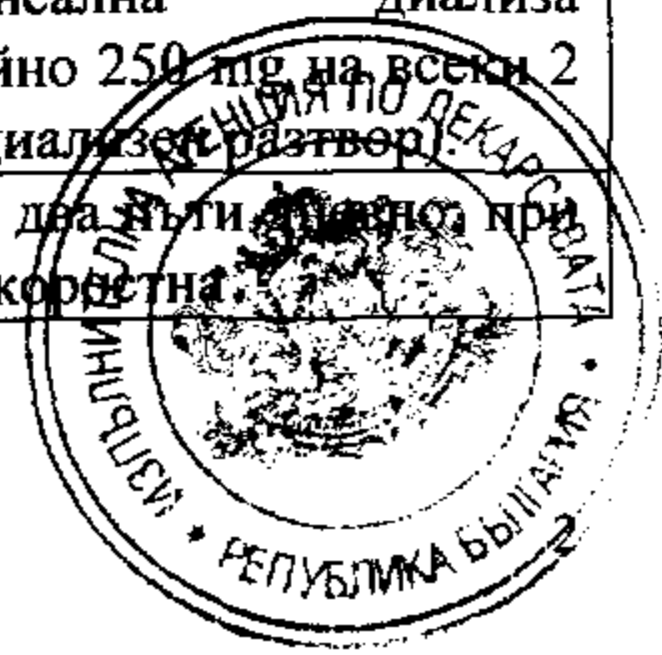
Показание	Кърмачета и малки деца >3 седмици и деца <40 kg	Кърмачета (от раждането до възраст 3 седмици)
Пневмония, придобита в обществото	30 до 100 mg/kg/дневно (интравенозно), разделени на 3 или 4 дози; доза от 60 mg/kg/дневно е подходяща за повечето инфекции	30 до 100 mg/kg/дневно (интравенозно), разделени на 2 или 3 дози (вж. точка 5.2)
Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит		
Инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции		
Интраабдоминални инфекции		

Бъбречно увреждане

Цефуроским се екскретира главно през бъбреците. Следователно, както за всички подобни антибиотици, при пациенти със значително нарушена бъбречна функция се препоръчва дозата на Аксетин да се намали, за да се компенсира забавената екскреция.

Таблица 3. Препоръчителни дози Аксетин при бъбречно увреждане

Креатининов клирънс	T1/2 (часове)	Доза mg
>20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Не е необходимо понижаване на стандартната доза (750 mg до 1,5 g три пъти дневно).
10-20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg два пъти дневно
<10 ml/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg веднъж дневно
Пациенти на хемодиализа	3,75	Допълнителна доза от 750 mg трябва да се приложи интравенозно или интрамускулно в края на всяка диализа; в допълнение към парентералното приложение, цефуроским натрий може да се прибави към разтвора за перитонеална диализа (обичайно 250 mg на всеки 2 литра диализен разтвор)
Пациенти с бъбречна недостатъчност на	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg два пъти дневно при нискоскоростна



Креатининов клирънс	T1/2 (часове)	Доза mg
продължителна хемодиализа (CAVH) или високоскоростна хемофилтрация (HF) в реанимация		хемофилтрация, да се прилага дозировката, препоръчана при нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Цефуроксим се екскретира главно чрез бъбреците. Не се очаква наличието на нарушена чернодробна функция да окаже ефект върху фармакокинетиката на цефуроксим.

Начин на приложение

Аксетин трябва да се прилага чрез интравенозна инжекция за период от 3 до 5 минути директно във вена или чрез интравенозно капково вливане, или чрез инфузия от 30 до 60 минути, или чрез дълбока интрамускулна инжекция.

Интрамускулните инжекции трябва да се инжектират дълбоко в относително голям мускул и не трябва да се инжектират повече от 750 mg на едно място. За дози над 1,5 g трябва да се използва интравенозно приложение. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с известна свръхчувствителност към цефалоспоринови антибиотици. Анамнеза за тежка реакция на свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към друг тип бета-лактамни антибактериални средства (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Реакции на свръхчувствителност

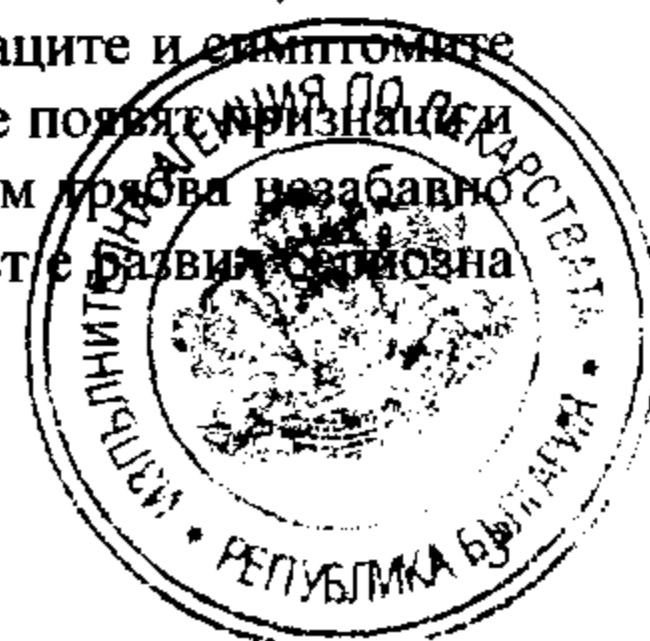
Подобно на всички бета-лактамни антибактериални средства има съобщения за тежки и понякога фатални реакции на свръхчувствителност. Има съобщения за реакции на свръхчувствителност с прогресия до синдром на Kounis (остър алергичен спазъм на коронарна артерия, който може да доведе до инфаркт на миокарда, вж. точка 4.8). В случай на развитие на тежка реакция на свръхчувствителност, лечението с цефуроксим трябва да се преустанови незабавно и да се предприемат подходящи мерки за спешно лечение.

Преди започване на лечение трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефуроксим, към други цефалоспорини или към други типове бета-лактамни средства. Цефуроксим трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за нетежки реакции на свръхчувствителност към други бета-лактамни средства.

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions – SCAR)

Във връзка с лечение с цефуроксим са съобщени тежки кожни нежелани реакции, включващи: синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8).

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци или симптоми, показателни за такава реакция, приложението на цефуроксим трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна



реакция, като например SJS, TEN или DRESS при употребата на цефутоксим, не трябва никога отново да се започва лечение с цефутоксим на този пациент.

Едновременно лечение с мощни диуретици или аминогликозиди

Високи дози цефалоспоринови антибиотици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, които по същото време се лекуват с мощни диуретици като фуросемид или аминогликозиди. При тези комбинации е съобщавано за увреждане на бъбречната функция. При пациенти в старческа възраст и при пациенти с предхождащо бъбречно увреждане трябва да се проследява състоянието на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Свърхкрестеж на нечувствителни микроорганизми

Употребата на цефутоксим може да доведе до свърхкрестеж на *Candida*. Продължителното приложение може също да доведе до свърхкрестеж на други нечувствителни микроорганизми (напр. ентерококи на *Clostridium difficile*), което може да наложи спиране на лечението (вж. точка 4.8).

Псевдомембранозен колит, свързан с прием на антибактериални средства, е съобщаван при употреба на цефутоксим, като по тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария по време на или след приложението на цефутоксим (вж. точка 4.8). В тези случаи трябва да се обмисли спиране на лечението с цефутоксим и приложение на специфична терапия за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

Интраабдоминални инфекции

Поради спектъра си на активност, цефутоксим не е подходящ за лечение на инфекции, причинени от Грам-отрицателни неферментиращи бактерии (вж. точка 5.1).

Повлияване на резултатите от диагностични тестове

Развитието на положителен тест на Coomb's, свързано с приложение на цефутоксим, може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане (вж. точка 4.8).

Могат да се наблюдават незначителни отклонения при мед-редукционните тестове (на Benedict's, Fehling's, Clinitest). Това обаче не води до фалшиво положителни резултати, както може да се получи с някои други цефалоспорини.

Тъй като при провеждане на феррицианиден тест могат да се получат фалшиво отрицателни резултати, за изследване на нивата на глюкоза в кръвта/ плазмата при пациенти, приемащи цефутоксим натрий, се препоръчва приложението или на глюкозооксидазния, или на хексокиназния метод.

Интракамерално приложение и очни нарушения

Аксетин не е формулиран за интракамерално приложение.

Докладвани са отделни случаи и групи от сериозни очни нежелани реакции след неodobrena интракамерална употреба на цефутоксим натрий, приготвен от флакони, одобрени 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, непрозрачност на роговицата и оток на роговицата.

Важна информация за натрий

Този лекарствен продукт съдържа 40,65 mg натрий на флакон, еквивалентно на 2,09% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на натрий в размер на 2 g натрий при възрастни.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Цефуроксим може да окаже влияние върху чревната флора, което да доведе до понижена реабсорбция на естроген и намалена ефикасност на комбинираните перорални контрацептиви.

Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Не се препоръчва едновременно приложение с пробенецид. Едновременното приложение с пробенецид удължава екскрецията на антибиотика и води до повишена максимална плазмена концентрация.

Потенциално нефротоксични лекарства и бримкови диуретици

Лечението с високи дози цефалоспорици трябва да се провежда с повишено внимание при пациенти, които приемат мощни диуретици (като фуросемид) или потенциално нефротоксични продукти (като аминогликозидни антибиотици), тъй като при използването на такива комбинации не може да се изключи нарушаване на бъбречната функция.

Други взаимодействия

Определяне на нивата на глюкоза в кръвта/ плазмата: моля, вижте точка 4.4.

Едновременното приложение с перорални антикоагуланти може да доведе до повишаване на международното нормализирано съотношение (INR).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничено количество данни от употребата на цефуроксим при бременни жени. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Аксетин трябва да се предписва на бременни жени, само ако ползата превишава риска.

Установено е, че цефуроксим преминава през плацентата и достига терапевтични нива в амниотичната течност и кръв от пъпната връв след интрамускулно или интравенозно приложение при майката.

Кърмене

Цефуроксим се екскретира в кърмата в малки количества. Не се очакват нежелани реакции при терапевтични дози, въпреки че не може да се изключи риск от поява на диария и развитие на гъбична инфекция на лигавиците. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре терапията с цефуроксим, като се вземат под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на цефуроксим натрий върху фертилитета при хора. Репродуктивните проучвания при животни не са показали ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на цефуроксим върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на известните нежелани реакции, обаче, е малко вероятно цефуроксим да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции са неутропения, еозинофилия, преходно повишаване на чернодробните ензими или билирубина, особено при пациенти, които приемат



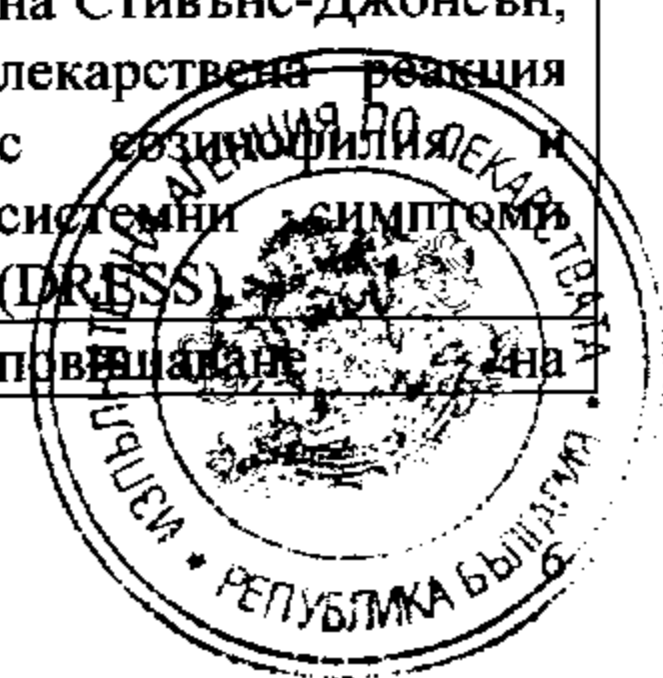
чернодробно заболяване, но няма данни за увреждане на черния дроб, и реакции на мястото на приложение.

Категоризирането по честота на нежеланите лекарствени реакции по-долу е приблизително, тъй като за повечето реакции не са налични подходящи данни за изчисляване на честотата. В допълнение, честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цефуроксим натрий, може да варира в зависимост от индикацията.

Данни от клинични проучвания са използвани за определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции в категориите от много чести до редки. Честотата на всички други нежелани лекарствени реакции (т.е. тези с честота $<1/10\ 000$) е установена главно въз основа на постмаркетингови данни и честотата им зависи от честотата на съобщаване на нежелани реакции, а не от реалната честота.

Свързаните с лечението нежелани лекарствени реакции, всички степени, са изброени по-долу, съгласно MedDRA, по системо-органен клас, честота и степен на тежест. Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система орган клас	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			свърхкрестеж на <i>Candida</i> , свърхкрестеж на <i>Clostridium difficile</i>
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения, еозинофилия, понижена концентрация на хемоглобин	левкопения, положителен тест на Coomb's	тромбоцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			лекарствена треска, интерстициален нефрит, анафилаксия, кожен васкулит
Сърдечни нарушения			Синдром на Kounis
Стомашно-чревни нарушения		стомашно-чревни смущения	псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)
Хепатобилиарни нарушения	преходно повишаване на нивата на чернодробните ензими	преходно повишаване на билирубина	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		кожен обрив, уртикария, сърбеж	еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза и Синдром на Стивънс-Джонсън, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), повишаване на
Нарушения на			



Система орган клас	Чести	Нечести	С неизвестна честота
бъбреците и пикочните пътища			серумния креатинин, повишаване на урейния азот в кръвта и понижаване на креатининовия клирънс
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	реакции на мястото на инжектиране, които могат да включват болка и тромбофлебит		

Описание на избрани нежелани реакции

Цефалоспорините като клас имат свойството да се абсорбират върху повърхността на мембраните на червените кръвни клетки и да реагират с антитела, насочени срещу лекарството, в резултат на което да позитивират теста на Coomb's (което може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане) и много рядко да причинят хемолитична анемия.

Наблюдавано е преходно повишаване на серумните нива на чернодробните ензими и билирубина, което обикновено е обратимо.

Болка на мястото на приложение при интрамускулна инжекция е по-вероятна при по-високи дози, но това една ли може да бъде причина за прекъсване на лечението.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на цефуроксим натрий при деца е в съответствие с профила при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” №8
1303 София
Тел.: +359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до неврологични последствия, включително енцефалопатия, гърчове и кома. Симптоми на предозиране могат да се появят, ако дозата не се намалява правилно при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Плазмените нива на цефуроксим могат да бъдат понижени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, втора генерация цефалоспорици; АТС код: J01DC02



Механизъм на действие

Цефуроксим инхибира синтеза на бактериалната клетъчната стена чрез свързване с пеницилин-свързващите протеини (PBPs). Това води до прекъсване на биосинтезата на клетъчната стена (пептидогликани) и след това до клетъчна лиза и смърт на клетката.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност на цефуроксим може да се дължи на един или повече от следните механизми:

- хидролиза чрез бета-лактамази, включително (но не ограничено до) бета-лактамази с разширен спектър (ESBLs), както и AmpC ензими, които могат да се индуцират или трайно да се активират от потиснато състояние при определени аеробни Грам-отрицателни бактериални видове;
- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефуроксим;
- непронускливост на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефуроксим до пеницилин-свързващите протеини при Грам-отрицателни бактерии;
- бактериални ефлуксни помпи.

При микроорганизми, които са придобили резистентност към други инжекционни цефалоспорини, се очаква резистентност и към цефуроксим. В зависимост от механизма на резистентност, организмите с придобита резистентност към пеницилини могат да проявят намалена чувствителност или резистентност към цефуроксим.

Гранични стойности на цефуроксим натрий

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC), определени от Европейския комитет за изследване на антимикробна чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), са както следва:

Микроорганизъм	Гранични стойности (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤8 ²	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Забележка ³	Забележка ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C и G	Забележка ⁴	Забележка ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (други)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Гранични стойности, които не са свързани с вида ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Граничните стойности на цефалоспорините за *Enterobacteriaceae* установяват всички клинично значими механизми на резистентност (включително ESBL и плазмид-медирана AmpC). Някои щамове, които продуцират бета-лактамази, са чувствителни или интермедиерни към 3-то или 4-то поколение цефалоспорини по тези гранични стойности и трябва да се съобщават като открити, т.е. наличието или липсата на ESBL сами по себе си не повлияват категоризирането по чувствителност. В много области откриването и категоризирането на ESBL е препоръчително или задължително за целите на контрол на инфекциите.

² Граничната стойност се отнася само за доза от 1,5 g x 3 и *E. coli*, *P. mirabilis* и *Klebsiella* spp.

³ Чувствителността на стафилококите към цефалоспорини се извежда от метицилиновата чувствителност, с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, които нямат гранични стойности и не трябва да се прилагат за лечение на стафилококови инфекции.

⁴ Чувствителността на бета-хемолитичните стрептококи от групи A, B, C и G към бета-лактамите се извежда от чувствителността към пеницилини.



Микроорганизъм	Гранични стойности (mg/l)	
	S	R
⁵ Граничните стойности се отнасят за дневни интравенозни дози от 750 mg x 3 и високи дози от най-малко 1,5 g x 3.		

S=счувствителен, R=резистентен

Микробиологична чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира в различните географски области и с времето за избрани видове, и затова е необходима местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси съвет от специалисти, когато локалната честота на резистентност е такава, че поставя под въпрос приложимостта на цефуроксим поне при някои видове инфекции.

Цефуроксим обикновено е активен срещу следните микроорганизми *in vitro*:

<u>Микроорганизми, които обикчайно са чувствителни</u>
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен) S <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Грам-отрицателни аероби:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Микроорганизми, за които придобитата резистентност може да е проблем</u>
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans група)
<u>Грам-отрицателни аероби:</u> <i>Citrobacter</i> spp. с изключение на <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. с изключение на <i>E. aerogenes</i> и <i>E. Cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. с изключение на <i>P. penneri</i> и <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Грам-положителни анаероби:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp
<u>Грам-отрицателни анаероби:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<u>Наследствено резистентни микроорганизми</u>
<u>Грам-положителни аероби:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Грам-отрицателни аероби:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i>



<i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Грам-положителни анаероби:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Грам-отрицателни анаероби:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Други:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

§ Всички метицилин-резистентни *S. aureus* са резистентни на цефуроксим.

Доказано е, че *in vitro* активностите на цефуроксим натрий и на аминогликозидните антибиотици в комбинация са най-малкото допълващи се, понякога с данни за синергизъм.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно (i.m.) инжектиране на цефуроксим при здрави доброволци средните максимални плазмени концентрации са от порядъка на 27 до 35 µg/ml за доза от 750 mg и 33 до 40 µg/ml за доза от 1 000 mg и се достигат в рамките на 30 до 60 минути след приложение. След интравенозно (i.v.) приложение на дози от 750 mg и 1 500 mg, на 15-тата минута плазмените концентрации са съответно 50 и 100 µg/ml.

AUC и C_{max} се повишават линейно с повишаване на дозата при единична доза от 250 до 1 000 mg след i.m. или i.v. приложение. Няма данни за натрупване на цефуроксим в серума при здрави доброволци след повтарящо се интравенозно приложение на дози от 1 500 mg на всеки 8 часа.

Разпределение

В зависимост от метода на изследване се установява свързване с плазмените протеини между 33 и 50%. Средният обем на разпределение варира от 9,3 до 15,8 l/1,73 m² след i.m. или i.v. приложение на дози от 250 до 1 000 mg. Концентрации на цефуроксим, надвишаващи максималните инхибиторни нива за често срещаните патогени могат да се достигнат в сливиците, синусите, бронхиалната лигавица, костите, плевралната течност, ставната течност, синовиалната течност, интерстициалните течности, жлъчката, храчките и вътреочната течност. Цефуроксим преминава кръвно-мозъчната бариера при възпаление на менингите.

Биотрансформация

Цефуроксим не се метаболизира.

Елиминиране

Цефуроксим се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. Плазменият полуживот след интрамускулно или интравенозно приложение е приблизително 70 минути. Почти цялата доза (85-90%) цефуроксим се екскретира непроменена с урината за 24 часа след приложение. Основната част от приетата доза се елиминира в първите 6 часа. Средният бъбречен клирънс е в границите от 114 до 170 ml/min/1,73 m² след i.m. или i.v. приложение на дози от 250 до 1 000 mg.

Специални популации пациенти



Пол

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на цефуроксим при мъже и жени след еднократна болус *i.v.* инжекция на 1 000 mg цефуроксим под формата на натриева сол.

Старческа възраст

След *i.m.* или *i.v.* приложение абсорбцията, разпределението и екскрецията на цефуроксим при пациенти в старческа възраст са сходни с тези при по-млади пациенти с еквивалентна бъбречна функция. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, при тях определянето на дозата цефуроксим трябва да става с повишено внимание, като проследяване на бъбречната функция може да е от полза (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Плазменият полуживот на цефуроксим е значително удължен при новородени в зависимост от гестационната възраст. Все пак, при по-големи кърмачета (на възраст >3 седмици) и при деца серумният полуживот е 60 до 90 минути, и е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

Бъбречно увреждане

Цефуроксим се екскретира основно чрез бъбреците. Както при всички подобни антибиотици, при пациенти със значително нарушена бъбречна функция (т.е. креатининов клирънс <20 ml/min) се препоръчва дозата цефуроксим да бъде намалена, за да се компенсира забавената екскреция (вж. точка 4.2). Цефуроксим се елиминира ефективно чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Тъй като цефуроксим се елиминира главно чрез бъбреците, не се очаква наличието на чернодробна дисфункция да има ефект върху фармакокинетиката на цефуроксим.

Връзка фармакокинетика – фармакодинамика

За цефалоспорините е установено, че най-важният индекс фармакокинетика – фармакодинамика, корелиращ с ефикасността *in vivo*, е тази част от дозовия интервал (%T), когато концентрацията на свободното вещество остава над минималната инхибираща концентрация (MIC) на цефуроксим за отделните таргетни видове (т.е. %T>MIC).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност на развитието. Не са провеждани проучвания за карценогенност. Въпреки това, няма данни, които да предполагат карциногенен потенциал.

Гама глутамил транспептидазната активност в урината на плъхове се инхибира от различни цефалоспорини, обаче нивото на инхибиране с цефуроксим е по-ниско. Това може да е от значение за повлияване на клиничните лабораторни тестове при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Не трябва да се смесва в една спринцовка с аминогликозидни антибиотици.



6.3 Срок на годност

2 години.

Срок на годност след разтваряне: След разтваряне се препоръчва готовият разтвор да се използва веднага.

Доказана е химическа и физическа стабилност както следва:

- Разтвор за интрамускулна или интравенозна инжекция – 5 часа при температура 25°C и 48 часа при температура 2-8°C (в хладилник).
- Разтвор за интравенозна инфузия – 6 часа при температура 25°C и 24 часа при температура 2-8°C (в хладилник).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, ползвателят е отговорен за времето за употреба и условията за съхранение. Обикновено периодът на съхранение не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при температура 2-8°C, освен ако разварянето не се извършва в контролирана и валидирана асептична среда.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

За условията на съхранение на продукта след разтваряне, моля вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Аксетин 750 mg се доставя в прозрачни, тип I стъклени флакони, с номинален капацитет 15 ml, с 20 mm сива хролбутилова гумена запушалка и алуминиева капачка, в картонена кутия с листовка.

Картонената кутия съдържа 10 и 100 броя флакони.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за разтваряне

Таблица 4. Добавени обеми и концентрации на разтвора, които могат да бъдат полезни, когато са необходими частични дози.

<i>Добавени обеми и концентрации на разтвора, които могат да бъдат полезни, когато са необходими частични дози</i>			
<i>Размер на флакона</i>		<i>Количество вода за добавяне (ml)</i>	<i>Приблизителна концентрация на цефуроксим (mg/ml)**</i>
750 mg	интрамускулно	3 ml	216
	интравенозен болус	поне 6 ml	116
	интравенозна инфузия	поне 6 ml	116
1,5 g	интрамускулно	6 ml	216
	интравенозен болус	поне 15ml	116
	интравенозна инфузия	15 ml*	116



*Приготвеният разтвор да се добави към 50 или 100 ml съвместима инфузионна течност (вижте информацията за съвместимостта по-долу)

** Полученият обем на разтвора на цефуроксим в среда за разтваряне се увеличава поради фактора на изместване на лекарственото вещество, което води до изброените концентрации в mg/ml.

Съвместимост

Цефуроксим натрий е съвместим със следните разтвори за интравенозна инфузия. Запазва активност до 6 часа при 25°C и 24 часа при 2°C -8°C (в хладилник) в следните разтвори:

- 0,18% разтвор на натриев хлорид и 4% инжекционен разтвор на глюкоза;
- 5% разтвор на глюкоза и 0,9% разтвор на NaCl;
- 5% разтвор на глюкоза и 0,45% разтвор на NaCl;
- 5% разтвор на глюкоза и 0,225% разтвор на NaCl;
- M/6 инжекционен натриев лактат
- Натриев хлорид (10 и 40 mEqL) в 0,9% инжекционен натриев хлорид
- Декстроза (глюкоза);
- Натриев хлорид;
- Рингер разтвор;
- Рингер лактатен разтвор.

Прясно приготвеният разтвор за интравенозно приложение е жълтеникав, а суспензията за интрамускулно приложение е почти бяла.

Разтворът може да стане по-тъмен, когато стои, но промяната в интензитета на цвета на разределения разтвор не влияе върху безопасността на приложение и ефективността на лекарствения продукт.

Продуктът е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20011073

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

Дата на първо разрешаване: 02 ноември 2001 г.

Дата на последно подновяване: 28 февруари 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

