

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AXETINE 750 mg
AXETINE 1,5 g
prášok na injekčný alebo infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

AXETINE 750 mg: Jedna injekčná liekovka obsahuje 750 mg cefuroxímu, ako sodnú soľ cefuroxímu.
AXETINE 1,5 g: Jedna injekčná liekovka obsahuje 1,5 g cefuroxímu, ako sodnú soľ cefuroxímu.
AXETINE 750 mg: Jedna injekčná liekovka obsahuje 42 mg sodíka.
AXETINE 1,5 g: Jedna injekčná liekovka obsahuje 83 mg sodíka.

3. LIEKOVÁ FORMA

prášok na injekčný alebo infúzny roztok
biely alebo takmer biely prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AXETINE je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí, vrátane novorodencov (od narodenia) (pozri časti 4.4 a 5.1).

- Pneumónia získaná v komunite
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy
- Komplikované infekcie močových ciest, vrátane pyelonefritídy
- Infekcie mäkkých tkanív: celulitída, eryzipel a infekcie v ranách
- Intraabdominálne infekcie (pozri časť 4.4)
- Profylaxia infekcie pri gastrointestinálnych (vrátane operácií na pažeráku), ortopedických, kardiovaskulárnych a gynekologických operáciách (vrátane cisárskeho rezu)

Pri liečbe a prevencii infekcií, pri ktorých je veľmi pravdepodobné objavenie sa anaeróbných mikroorganizmov, sa má cefuroxím podávať s ďalšími vhodnými antibakteriálnymi látkami.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie pre náležité používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľka 1. Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

Indikácia	Dávkovanie
Pneumónia získaná v komunite a akútne exacerbácie chronickej bronchitídy	750 mg každých 8 hodín (intravenózne alebo intramuskulárne)
Infekcie mäkkých tkanív: celulitída, eryzipel a infekcie v ranách	
Intraabdominálne infekcie	
Komplikované infekcie močových ciest, vrátane pyelonefritídy	1,5 g každých 8 hodín (intravenózne alebo intramuskulárne)
Závažné infekcie	750 mg každých 6 hodín (intravenózne) 1,5 g každých 8 hodín (intravenózne)
Chirurgická profylaxia pri gastrointestinálnych, gynekologických operáciách (vrátane cisárskeho rezu) a ortopedických operáciách	1,5 g pri navodení anestézie. K tejto dávke je možné pridať dve 750 mg dávky (intramuskulárne) po 8 hodinách a 16 hodinách.
Chirurgická profylaxia pri kardiovaskulárnych operáciách a operáciách na pažeráku	1,5 g pri navodení anestézie a následne 750 mg (intramuskulárne) každých 8 hodín v priebehu ďalších 24 hodín.

Tabuľka 2. Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

	Dojčatá a batolátá vo veku > 3 týždne a deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg	Dojčatá (od narodenia do 3 týždňov veku)
Pneumónia získaná v komunite	30 až 100 mg/kg/deň (intravenózne), ktoré sa podávajú rozdelené do 3 alebo 4 dávok; na väčšinu infekcií je vhodná dávka 60 mg/kg/deň	30 až 100 mg/kg/deň (intravenózne), ktoré sa podávajú rozdelené do 2 alebo 3 dávok (pozri časť 5.2)
Komplikované infekcie močových ciest, vrátane pyelonefritídy		
Infekcie mäkkých tkanív: celulitída, eryzipel a infekcie v ranách		
Intraabdominálne infekcie		

Porucha funkcie obličiek

Cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami. Preto sa, podobne ako pri všetkých takýchto antibiotikách, u pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek odporúča znížiť dávku AXETINU tak, aby sa vykompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie.

Tabuľka 3. Odporúčané dávky pri poruche funkcie obličiek

Klírens kreatinínu	$T_{1/2}$ (hod)	Dávka (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	Nie je potrebné znížiť štandardnú dávku (750 mg až 1,5 g trikrát denne).
10 – 20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg dvakrát denne
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg jednou denne
Pacienti podstupujúci hemodialýzu	3,75	Po skončení každej dialýzy sa má podať ďalšia 750 mg dávka intravenózne alebo intramuskulárne; navyše k parenterálnemu podaniu sa sodná soľ cefuroxímu môže

Klírens kreatinínu	T _{1/2} (hod)	Dávka (mg)
		pridať do peritoneálneho dialyzačného roztoku (zvyčajne 250 mg na každé 2 litre dialyzačného roztoku).
Pacienti so zlyhaním obličiek podstupujúci kontinuálnu artériovenóznou hemodialýzu (CAVH) alebo vysokoprietokovú (high-flux, HF) hemofiltráciu na jednotkách intenzívnej starostlivosti	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dvakrát denne; pri nízkoprietokovej (low-flux) hemofiltrácii sa má dodržiavať dávkovanie odporúčané pri poruche funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neočakáva, že táto porucha bude mať vplyv na farmakokinetiku cefuroxímu.

Spôsob podania

AXETINE sa má podávať intravenóznou injekciou trvajúcou 3 až 5 minút priamo do žily alebo do infúznej hadičky alebo infúziou trvajúcou 30 až 60 minút, alebo hlbokou intramuskulárnou injekciou. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na cefuroxím
- Pacienti so známou precitlivosťou na cefalosporínové antibiotiká
- Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámovej antibakteriálnej látky (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy) v anamnéze

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti

Tak ako pri všetkých betalaktámových antibakteriálnych látkach, hlásené boli závažné a občas smrteľné reakcie z precitlivenosti. Boli hlásené reakcie z precitlivenosti, ktoré progredovali do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny artériospazmus, ktorý môže vyústiť do infarktu myokardu, pozri časť 4.8). V prípade závažných reakcií z precitlivenosti sa musí liečba cefuroxímom ihneď ukončiť a musia sa prijať náležité pohotovostné opatrenia.

Pred začiatkom liečby treba zistiť, či pacient má v anamnéze závažné reakcie z precitlivenosti na cefuroxím, na iné cefalosporíny alebo na akýkoľvek iný typ betalaktámovej látky. Vyžaduje sa obozretnosť, ak sa cefuroxím podáva pacientom, ktorí majú v anamnéze nezávažnú precitlivosť na iné betalaktámové látky.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCARS)

V súvislosti s liečbou cefuroxímom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8), zahŕňajúce: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pacienti majú byť pri predpisovaní lieku oboznámení s prejavmi a príznakmi a majú byť pozorne sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa objavia prejavy a príznaky svedčiacie o týchto reakciách, liečba cefuroxímom sa má ihneď ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Ak sa u pacienta počas užívania

cefuroxímu vyskytla závažná reakcia, ako napríklad SJS, TEN alebo DRESS, liečba cefuroxímom sa u tohto pacienta nesmie nikdy opäť začať.

Súbežná liečba silne účinnými diuretikami alebo aminoglykozidmi

Vysoké dávky cefalosporínových antibiotík sa majú podávať obozretne pacientom, ktorí sú súbežne liečení silne účinnými diuretikami, napríklad furosemidom, alebo aminoglykozidmi. Počas podávania týchto kombinácií bola hlásená porucha funkcie obličiek. Funkciu obličiek treba sledovať u starších pacientov a u pacientov so známou už existujúcou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Premnoženie necitlivých mikroorganizmov

Použitie cefuroxímu môže mať za následok premnoženie kvasiniek rodu *Candida*. Pri dlhodobom podávaní môže dôjsť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov (napr. enterokoky, *Clostridium difficile*), čo si môže vyžadovať prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Pri použití cefuroxímu bola hlásená pseudomembranózna kolitída súvisiaca s podávaním antibakteriálnych látok a jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Táto diagnóza sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania cefuroxímu alebo následne po jeho vysadení (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby cefuroxímom a podanie špecifickej liečby zameranej na *Clostridium difficile*. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, sa nemajú podávať.

Intraabdominálne infekcie

Vzhľadom na jeho spektrum účinku nie je cefuroxím vhodný na liečbu infekcií vyvolaných gramnegatívnymi nefermentujúcimi baktériami (pozri časť 5.1).

Interferencia s diagnostickými testami

Použitie cefuroxímu je spájané s pozitivitou Coombsovho testu, čo môže interferovať s krížovou krvnou skúškou (pozri časť 4.8).

Môže sa pozorovať mierna interferencia s metódami založenými na redukcii medi (s Benedictovým činidlom, Fehlingovým roztokom alebo s tabletami Clinitest). Nemalo by to však viesť k falošne pozitívnym výsledkom, k čomu môže dochádzať pri použití niektorých iných cefalosporínov.

Keďže pri stanovení glykémie ferikyanidovou metódou môže dôjsť k falošnej negativite, u pacientov liečených sodnou soľou cefuroxímu sa na stanovenie hladín glukózy v krvi/plazme odporúča používať buď glukózooxidázovú, alebo hexokinázovú metódu.

Intrakamerálne použitie a poruchy oka

AXETINE je určený na intrakamerálne použitie (t. j. na podanie formou intraokulárnej injekcie do prednej komory oka). Po neschválenom intrakamerálnom použití sodnej soli cefuroxímu pripravenej z injekčných liekoviek a schválenej na intravenózne/intramuskulárne podanie boli hlásené individuálne prípady a kombinácie závažných očných nežiaducich reakcií. Tieto reakcie zahŕňali edém makuly, edém sietnice, odlúpenie sietnice, toxické účinky na sietnicu, poruchu zraku, zníženú zrakovú ostrosť, rozmazané videnie, zákal rohovky a edém rohovky.

Dôležité informácie o pomocných látkach

AXETINE vo forme prášku na injekčný a infúzny roztok obsahuje sodík. Toto treba vziať do úvahy u pacientov, ktorí sú na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cefuroxím môže ovplyvniť črevnú flóru, a tým viesť k nižšej reabsorpcii estrogénu a zníženej účinnosti kombinovaných perorálnych kontraceptív.

Cefuroxím sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Súbežné podávanie probenecidu sa neodporúča. Súbežné podávanie probenecidu predlžuje vylučovanie antibiotika a zvyšuje jeho maximálnu hladinu v sére.

Potenciálne nefrotoxické liečivá a slučkové diuretiká

U pacientov, ktorí užívajú silne účinné diuretiká (napríklad furosemid) alebo potenciálne nefrotoxické lieky (napríklad aminoglykozidové antibiotiká), je pri liečbe vysokými dávkami cefalosporínov potrebná obozretnosť, keďže počas podávania takýchto kombinácii nemožno vylúčiť poruchu funkcie obličiek.

Iné interakcie

Stanovenie hladín glukózy v krvi/plazme: pozri časť 4.4.

Ak sa cefuroxím podáva súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, môže to spôsobiť zvýšené hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (INR).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití cefuroxímu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). AXETINE sa má predpisovať gravidným ženám iba vtedy, keď prínos prevažuje nad rizikom.

Cefuroxím preukázateľne prechádza placentou a po dávke podanej intramuskulárne alebo intravenózne matke dosahuje terapeutické hladiny v amniotickej tekutine a pupočníkovej krvi.

Laktácia

Cefuroxím sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka. Pri podávaní liečebných dávok sa nežiaduce reakcie neočakávajú, i keď nemožno vylúčiť riziko vzniku hnačky a mykotickej infekcie slizníc. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit liečbu cefuroxímom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch cefuroxímu na fertilitu u ľudí. Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch cefuroxímu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe známych nežiaducich reakcií však cefuroxím pravdepodobne nemá účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú neutropénia, eozinofília, prechodný vzostup hladín pečeňových enzýmov alebo bilirubínu, najmä u pacientov s už existujúcim ochorením pečene, ale nepreukázalo sa poškodenie pečene, a reakcie v mieste vpichu.

Kategórie frekvencie výskytu priradené k ďalej uvedeným nežiaducim reakciám sú odhadmi, pretože pri väčšine reakcií neboli k dispozícii vhodné údaje pre výpočet výskytu. Výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich so sodnou soľou cefuroxímu sa okrem toho môže líšiť podľa indikácie.

Na určenie frekvencie výskytu veľmi častých až zriedkavých nežiaducich reakcií sa použili údaje získané z klinických štúdií. Frekvencie výskytu priradené k všetkým ostatným nežiaducim reakciám (t.j. k tým, ktoré sa vyskytovali u < 1/10 000) boli určené hlavne pomocou údajov získaných v období po uvedení lieku na trh a vypovedajú skôr o miere hlásenia ako o skutočnej frekvencii.

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou, všetkých stupňov závažnosti, sú ďalej uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, frekvencie výskytu a stupňa závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie výskytu sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$ a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy			premnoženie kvasiniek rodu <i>Candida</i> , premnoženie baktérie <i>Clostridium difficile</i>
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, eozinofília, znížená koncentrácia hemoglobínu	leukopénia, pozitívita Coombsovho testu	trombocytopenia, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			lieková horúčka, intersticiálna nefritída, anafylaxia, kožná vaskulitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kounisov syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu		gastrointestinálne ťažkosti	pseudomembranózna kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	prechodný vzostup hladín pečeňových enzýmov	prechodný vzostup hladín bilirubínu	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kožná vyrážka, urtikária a pruritus	multiformný erytém, toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm, angioneurotický edém, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy obličiek a močových ciest			vzostupy hladín kreatinínu v sére, vzostupy hladín dusíka močoviny v krvi a znížený klírens kreatinínu (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste vpichu, ktoré môžu zahŕňať bolesť a tromboflebitídu		
<p>Popis vybraných nežiaducich reakcií</p> <p>Cefalosporíny sú skupina liečiv, ktoré majú tendenciu sa absorbovať na povrch membrán erytrocytov a tam reagovať s protilátkami proti lieku, čo vedie k pozitívite Coombsovho testu (čo môže interferovať s krížovou krvnou skúškou) a veľmi zriedkavo aj k hemolytickej anémii.</p>			

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Neznáme
Pozorovaný bol prechodný vzostup hladín pečeňových enzýmov alebo bilirubínu v sére, ktorý je zvyčajne reverzibilný.			
Bolesť v mieste podania intramuskulárnej injekcie je pravdepodobnejšia pri vyšších dávkach. Je však nepravdepodobné, že by bola príčinou ukončenia liečby.			

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil sodnej soli cefuroxímu u detí sa zhoduje s profilom zisteným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k neurologickým poruchám zahŕňajúcim encefalopatiu, kŕče a kómu. Príznaky predávkovania sa môžu vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa dávka vhodným spôsobom neznižuje (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hladiny cefuroxímu v sére je možné znížiť hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny druhej generácie, ATC kód: J01DC02

Mechanizmus účinku

Cefuroxím inhibuje syntézu bakteriálnej bunkovej steny po naviazaní sa na penicilín viažuce proteíny (penicillin binding proteins - PBP). Výsledkom je narušenie biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykán), čo vedie k lýze a smrti bakteriálnej bunky.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na cefuroxím môže byť zapríčinená jedným alebo viacerými z nasledujúcich mechanizmov:

- hydrolyza betalaktamázami vrátane (ale nie výhradne) betalaktamáz s rozšíreným spektrom účinku (extended-spectrum beta-lactamases - ESBL) a enzýmov AmpC, ktoré môžu byť pri niektorých aeróbných gramnegatívnych bakteriálnych druhoch indukované alebo trvale dereprimované
- znížená afinita penicilín viažucich proteínov k cefuroxímu
- nepriepustnosť vonkajšej membrány, ktorá obmedzuje prístup cefuroxímu k penicilín viažucim proteínom pri gramnegatívnych baktériách
- bakteriálne efluxné pumpy.

Predpokladá sa, že mikroorganizmy, ktoré majú získanú rezistenciu na iné injekčne podávané cefalosporíny, budú rezistentné na cefuroxím. v závislosti od mechanizmu rezistencie môžu mikroorganizmy so získanou rezistenciou na penicilíny vykazovať zníženú citlivosť alebo rezistenciu na cefuroxím.

Hraničné hodnoty sodnej soli cefuroxímu

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) sú nasledovné:

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ³	poznámka ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C a G	poznámka ⁴	poznámka ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (iné)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

1 Hraničné hodnoty cefalosporínov pre *Enterobacteriaceae* detegujú všetky klinicky významné mechanizmy rezistencie (vrátane ESBL a plazmidom kódovaného AmpC). Niektoré kmene, ktoré produkujú betalaktamázy, sú citlivé alebo intermediárne citlivé na cefalosporíny 3. alebo 4. generácie pri uvedených hraničných hodnotách a majú sa hlásiť ako zistené, t.j. prítomnosť alebo absencia ESBL sama o sebe nemá vplyv na kategorizáciu citlivosti. v mnohých oblastiach sa detekcia a charakterizácia ESBL odporúča alebo je povinná na účely kontroly infekcií.

2 Hraničná hodnota sa týka dávky 1,5 g trikrát denne a iba *E. coli*, *P. mirabilis* a *Klebsiella* spp.

3 Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny je odvodená od citlivosti metecilínu, okrem ceftazidímu a cefixímu a ceftibuténu, ktoré nemajú stanovené hraničné hodnoty a nemajú sa používať pri stafylokokových infekciách.

4 Citlivosť betahemolytických streptokokov skupiny A, B, C a G na betalaktámové antibiotiká je odvodená od citlivosti na penicilín.

5 Hraničné hodnoty sa týkajú dennej intravenózne dávky 750 mg trikrát denne a vysokej dávky minimálne 1,5 g trikrát denne.

S=citlivé, R=rezistentné

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

In vitro je cefuroxím zvyčajne účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom.

Zvyčajne citlivé druhy
<u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na metecilín) [§] <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)
<u>Gramnegatívne aeróby:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

<p><u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p>
<p>Gramnegatívne aeróby: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (iné ako <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i></p>
<p>Grampozitívne anaeróby: <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i></p>
<p>Gramnegatívne anaeróby: <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i></p>
<p><u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u></p>
<p>Grampozitívne aeróby: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p>Gramnegatívne aeróby: <i>Acinetobacter spp</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i></p>
<p>Grampozitívne anaeróby: <i>Clostridium difficile</i></p>
<p>Gramnegatívne anaeróby: <i>Bacteroides fragilis</i></p>
<p><u>Iné:</u> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Legionella spp</i></p>

§ Každý *S. aureus* rezistentný na meticilín je rezistentný aj na cefuroxím.

Preukázalo sa, že sodná soľ cefuroxímu a aminoglykozidové antibiotiká podávané v kombinácii majú *in vitro* minimálne aditívnu účinnosť, pričom občas sa preukázalo ich synergické pôsobenie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnej (i.m.) injekcii cefuroxímu podanej zdravým dobrovoľníkom sa priemerná maximálna koncentrácia v sére pohybovala v rozmedzí od 27 do 35 µg/ml po 750 mg dávke a od 33 do

40 µg/ml po 1 000 mg dávke a dosiahla sa v priebehu 30 až 60 minút po podaní. Po intravenózne (i.v.) dávke 750 mg bola koncentrácia v sére 50 µg/ml a po dávke 1 500 mg bola 100 µg/ml, pričom sa dosiahla po 15 minútach.

Po i.m. a i.v. podaní sa hodnoty AUC a C_{max} zrejme zvyšujú lineárne so zvýšením dávky v rozsahu jednorazovej dávky od 250 do 1 000 mg. U zdravých dobrovoľníkov sa po opakovanom intravenóznom podaní 1 500 mg dávky každých 8 hodín nepreukázala kumulácia cefuroxímu v sére.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny sa udáva v rozmedzí 33 až 50 % v závislosti od metodiky stanovenia. Po i.m. alebo i.v. podaní dávky v rozsahu od 250 do 1 000 mg sa priemerný distribučný objem pohyboval v rozmedzí od 9,3 do 15,8 l/1,73 m². Koncentrácie cefuroxímu prevyšujúce minimálne inhibičné hladiny pre bežné patogény možno dosiahnuť v mandliach, v tkanivách prinosových dutín, v sliznici priedušiek, v kostiach, v pleurálnej tekutine, kĺbovej tekutine, synoviálnej tekutine, intersticiálnej tekutine, v žlči, spúte a v komorovom moku. Cefuroxím prechádza hematoencefalickou bariérou, keď sú zapálené meningy.

Biotransformácia

Cefuroxím sa nemetabolizuje.

Eliminácia

Cefuroxím sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po intramuskulárnej alebo intravenózne injekcii je polčas v sére približne 70 minút. Cefuroxím sa takmer úplne (z 85 až 90 %) vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín od podania. Najväčšie množstvo cefuroxímu sa vylúči v priebehu prvých 6 hodín. Po i.m. alebo i.v. podaní dávky v rozsahu od 250 do 1 000 mg sa priemerný renálny klírens pohybuje v rozmedzí od 114 do 170 ml/min/1,73 m².

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Po jednorazovej i.v. bolusovej injekcii 1 000 mg cefuroxímu vo forme sodnej soli sa medzi mužmi a ženami nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike cefuroxímu.

Starší pacienti

Po i.m. alebo i.v. podaní sú absorpcia, distribúcia a vylučovanie cefuroxímu u starších pacientov podobné ako u mladších pacientov s rovnakou funkciou obličiek. Keďže u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, pri voľbe dávky cefuroxímu je potrebná obozretnosť a môže byť užitočné sledovať funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Preukázalo sa, že u novorodencov je v závislosti od gestačného veku polčas cefuroxímu v sére značne predĺžený. U starších dojčiat (vo veku > 3 týždne) a u detí sa však zistil polčas v sére 60 až 90 minút, ktorý je podobný ako polčas v sére zistený u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami. Tak ako pri všetkých takýchto antibiotikách sa u pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek (t.j. $Cl_{cr} < 20$ ml/minútu) odporúča znížiť dávku cefuroxímu tak, aby sa vykompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie (pozri časť 4.2). Cefuroxím sa z organizmu efektívne odstraňuje hemodialýzou a peritoneálnou dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Keďže cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetiku cefuroxímu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že pri cefalosporínoch je najdôležitejším farmakokineticko-farmakodynamickým indexom korelujúcim s účinnosťou *in vivo* percentuálny podiel dávkovacieho intervalu (%T), počas ktorého koncentrácia neviazaného cefuroxímu zostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (minimum inhibitory concentration - MIC) cefuroxímu pre jednotlivé cieľové druhy mikroorganizmov (t.j. %T>MIC).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili; nie sú však dôkazy, ktoré by svedčili o karcinogénnom potenciáli.

Účinok gamaglutamyltranspeptidázy v moči potkanov je inhibovaný rôznymi cefalosporínmi, pri cefuroxíme je však stupeň inhibície nižší. Toto môže mať význam pri interferencii v klinických laboratórnych vyšetreniach u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými roztokmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Nemiešať aminoglykozidové antibiotiká a cefuroxím.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené

2 roky

Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok sa odporúča použiť okamžite.

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná:

- počas 5 hodín pri 25 °C a 48 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke) pre rekonštituované roztoky na intramuskulárnu a intravenóznú injekciu
- počas 6 hodín pri 25 °C a 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke) pre rekonštituované roztoky na intravenóznú infúziu.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dĺžku a podmienky uchovávania rekonštituovaného lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ. Roztok sa však nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, v prípade injekčného roztoku dlhšie ako 48 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tento liek sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom.
Veľkosť balenia: 1, 10, 50 alebo 100 injekčných liekoviek
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na rekonštitúciu

Tabuľka 4. Objemy pridanej vody a koncentrácie roztoku, ktoré môžu byť užitočné, keď je potrebné delenie dávok.

Objemy pridanej vody a koncentrácie roztoku, ktoré môžu byť užitočné, keď je potrebné delenie dávok			
Veľkosť injekčnej liekovky		Množstvo vody, ktoré treba pridať (ml)	Približná koncentrácia cefuroxímu (mg/ml)**
750 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok			
750 mg	intramuskulárne podanie	3 ml	216
	intravenózný bolus	aspoň 6 ml	116
	intravenózna infúzia	aspoň 6 ml	116
1,5 g prášok na injekčný alebo infúzny roztok			
1,5 g	intramuskulárne podanie	6 ml	216
	intravenózný bolus	aspoň 15 ml	94
	intravenózna infúzia	15 ml*	94

* Rekonštituovaný roztok treba pridať do 50 alebo 100 ml kompatibilného infúzneho roztoku (pozri ďalej uvedené informácie o kompatibilite)

** Výsledný objem roztoku cefuroxímu v rekonštituovanom roztoku je zvýšený v dôsledku vytesňovacieho koeficientu liečiva, čo má za následok uvedené koncentrácie v mg/ml.

Kompatibilita

- 0,9% injekčný roztok chloridu sodného
- 5% injekčný roztok glukózy
- 10% injekčný roztok glukózy
- Ringerov injekčný roztok
- Injekčný roztok Ringer-laktát

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd., Constantinoupoleos Str. 1-10, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

AXETINE 750 mg: 15/0645/94-S

AXETINE 1,5 g: 15/0226/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

AXETINE 750 mg: 26. október 1994

AXETINE 1,5 g: 16. júl 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie:

AXETINE 750 mg: 29. marec 2007

AXETINE 1,5 g: 28. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024