

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AXETINE 750 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

AXETINE 1,5 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### AXETINE 750 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje cefuroximum 750 mg (jako cefuroximum natrium).

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,7 mmol (39 mg) sodíku.

#### AXETINE 1,5 g

Jedna injekční lahvička obsahuje cefuroximum 1,5 g (jako cefuroximum natrium).

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,4 mmol (78 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Popis přípravku: bílý nebo téměř bílý prášek

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AXETINE je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dospělých a dětí včetně novorozenců (od narození) (viz body 4.4 a 5.1).

- Komunitní pneumonie
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy
- Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy
- Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a ranné infekce
- Intraabdominální infekce (viz bod 4.4)
- Profylaxe infekce u gastrointestinálních (včetně ezofageálních), ortopedických, kardiovaskulárních a gynekologických chirurgických výkonů (včetně císařského řezu)

V případech léčby a prevence infekcí, u nichž je velká pravděpodobnost, že jsou způsobeny anaerobními organismy, je třeba podávat cefuroxim s dalšími vhodnými antibiotiky.

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibiotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tabulka 1. Dospělí, dospívající a děti  $\geq 40$  kg

Indikace	Dávka
Komunitní pneumonie a akutní exacerbace chronické bronchitidy	750 mg každých 8 hodin (intravenózně nebo intramuskulárně)
Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a ranné infekce	
Intraabdominální infekce	
Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy	1,5 g každých 8 hodin (intravenózně nebo intramuskulárně)
Závažné infekce	750 mg každých 6 hodin (intravenózně)
	1,5 g každých 8 hodin (intravenózně)
Profylaxe infekce u gastrointestinálních, gynekologických (včetně císařského řezu) a ortopedických chirurgických výkonů	1,5 g při úvodu do anestezie. Tato dávka může být doplněna dvěma 750mg dávkami (intramuskulárně) po 8 a 16 hodinách.
Profylaxe infekce u kardiovaskulárních a ezofageálních chirurgických výkonů	1,5 g při úvodu do anestezie, poté 750 mg (intramuskulárně) každých 8 hodin po dobu dalších 24 hodin

Tabulka 2. Děti  $< 40$  kg

	Děti $> 3$ týdny a $< 40$ kg	Novorozenci (od narození do 3 týdnů)
Komunitní pneumonie	30 až 100 mg/kg/den (intravenózně) podaných ve 3 nebo 4 rozdělených dávkách pro většinu infekcí je vhodná dávka 60 mg/kg/den	30 až 100 mg/kg/den (intravenózně) podaných ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách (viz bod 5.2)
Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy		
Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a ranné infekce		
Intraabdominální infekce		

### Porucha funkce ledvin

Cefuroxim je primárně vylučován ledvinami. Proto se, stejně jako u všech podobných antibiotik, u pacientů s výraznou poruchou funkce ledvin doporučuje snížení dávek přípravku AXETINE z důvodu kompenzace jeho pomalejšího vylučování.

Tabulka 3. Doporučené dávky přípravku AXETINE u pacientů s poruchou funkce ledvin

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (hodiny)</b>	<b>Dávka (mg)</b>
> 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7–2,6	Není nutné snižovat standardní dávku (750 mg až 1,5 g třikrát denně)
10–20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3–6,5	750 mg dvakrát denně
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,8–22,3	750 mg jednou denně
Pacienti na hemodialýze	3,75	Na konci každé dialýzy je nutné podat další dávku 750 mg intravenózně nebo intramuskulárně; navíc k parenterálnímu podání lze sodnou sůl cefuroximu přidat k peritoneální dialyzační tekutině (obvykle 250 mg na každé 2 litry dialyzační tekutiny).
Pacienti s renálním selháním na kontinuální arteriovenózní hemodialýze (CAVH) nebo vysokoprůtokové hemofiltraci (HF) na jednotkách intenzivní péče	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg dvakrát denně; při nízkoprůtokové hemofiltraci se postupuje podle doporučeného dávkování pro poruchu funkce ledvin.

#### Porucha funkce jater

Cefuroxim se primárně vylučuje ledvinami. U pacientů s poruchou funkce jater se neočekává, že má vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

#### **Způsob podání**

Přípravek AXETINE je třeba podávat intravenózně po dobu 3 až 5 minut přímo do žíly, nebo pomocí intravenózní kanyly nebo infuze po dobu 30 až 60 minut, nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Intramuskulární injekce má být aplikována do velkého svalu a do jednoho místa nemá být aplikováno více než 750 mg. Pro dávky vyšší než 1,5 g má být použito intravenózní podání.

Instrukce týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na cefalosporinová antibiotika.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce) na jakýkoli jiný typ betalaktamových antibiotik (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy) v anamnéze.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivní reakce

Stejně jako u všech beta-laktamů byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutního alergického spasmu koronárních arterií, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8). V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být léčba cefuroximem okamžitě ukončena a musí být zahájena příslušná léčebná opatření.

Před zahájením léčby je zapotřebí prověřit, zda pacient nemá v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na cefuroxim, jiné cefalosporiny nebo na jiné typy beta-laktamů. Opatrnost je zapotřebí při podávání cefuroximu pacientům s méně závažnými hypersenzitivními reakcemi na jiná beta-laktamová antibiotika v anamnéze.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou cefuroximem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce včetně: Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

V době předepisování léku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cefuroxim má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se při podávání cefuroximu u pacienta rozvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN nebo DRESS, léčba cefuroximem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

#### Současná léčba silnými diuretiky nebo aminoglykosidy

Cefalosporinová antibiotika ve vysokých dávkách je třeba podávat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni silnými diuretiky, jako je furosemid, nebo aminoglykosidy. Při použití této kombinace byla hlášena porucha funkce ledvin. U starších pacientů a u pacientů se známou již existující poruchou funkce ledvin je třeba monitorovat renální funkce (viz bod 4.2).

#### Prerůstání necitlivých mikroorganismů

Při používání cefuroximu může dojít k prerůstání kvasinky rodu *Candida*. Prodloužené používání může rovněž vést k prerůstání dalších necitlivých mikroorganismů (např. enterokoků a bakterií *Clostridium difficile*), které může vyžadovat přerušení léčby (viz bod 4.8).

Při léčbě cefuroximem byl zaznamenán výskyt pseudomembranózní kolitidy související s léčbou antibiotiky, která může být, co se závažnosti týče, mírná až život ohrožující. Tuto diagnózu je nutné zvážit u pacientů s průjmem, který se objeví během nebo po podávání cefuroximu (viz bod 4.8). Je nutné zvážit přerušení léčby cefuroximem a zahájení specifické léčby infekce způsobené bakterií *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

#### Intraabdominální infekce

Kvůli svému spektru účinnosti není cefuroxim vhodný k léčbě infekcí způsobených gramnegativními nefermentujícími bakteriemi (viz bod 5.1).

#### Interference s diagnostickými testy

Vývoj pozitivního Coombsova testu v souvislosti s použitím cefuroximu může interferovat s křížovou krevní zkouškou (viz bod 4.8).

Slabou interferenci lze pozorovat při použití metod založených na redukci mědi (Benediktova a Fehlingova zkouška, Clinitest). Nemělo by to však vést k falešně pozitivním výsledkům, jaké lze pozorovat u některých jiných cefalosporinů.

Při testu s ferrikyanidem může dojít k falešně negativnímu výsledku, proto se ke stanovení hladin glukózy v krvi/plazmě u pacientů léčených sodnou solí cefuroximu doporučuje použít buď glukózooxidázovou nebo hexokinázovou metodu.

#### Intrakamerální podání a poruchy oka

AXETINE není dostupný v lékové formě určené k intrakamerálnímu podání. Jednotlivé případy i skupiny závažných očních nežádoucích účinků byly hlášeny po neschváleném intrakamerálním podání léčivých přípravků obsahujících sodnou sůl cefuroximu připravených z injekčních lahviček schválených

pro intravenózní/intramuskulární podání. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly makulární edém, retinální edém, odchlípení sítnice, retinální toxicitu, postižení zraku, snížení zrakové ostrosti, rozmazané vidění, zkalení rohovky a edém rohovky.

#### AXETINE 750 mg

Tento léčivý přípravek obsahuje 39 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,95 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### AXETINE 1,5 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 78 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Cefuroxim se vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Podávání současně s probenecidem se nedoporučuje. Současné podávání probenecidu prodlužuje vylučování antibiotika a vede ke zvýšeným maximálním hladinám v séru.

#### Potenciálně nefrotoxické léky a kličková diuretika

Léčba vysokou dávkou cefalosporinů vyžaduje opatrnost u pacientů, kteří užívají silná diuretika (např. furosemid) nebo potenciálně nefrotoxické přípravky (např. aminoglykosidová antibiotika), protože nelze vyloučit, že tyto kombinace léčiv způsobují poškození renálních funkcí.

#### Jiné interakce

Stanovení hladiny glukózy v krvi/plazmě: viz bod 4.4.

Společné použití s perorálními antikoagulancii může vést ke zvýšení hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (international normalised ratio, INR).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů týkajících se použití cefuroximu u těhotných žen. Studie se zvířaty neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek AXETINE má být předepisován těhotným ženám pouze v případě, kdy prospěch z léčby převáží možná rizika.

Bylo prokázáno, že cefuroxim prochází placentou a v amniální tekutině i v pupečnickové krvi dosahuje po intramuskulárním nebo intravenózním podání matce terapeutických hladin.

#### Kojení

Cefuroxim se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Nežádoucí reakce se při terapeutických dávkách neočekávají, ačkoli riziko průjmu a mykotických infekcí sliznic nelze vyloučit. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu cefuroximem musí být učiněno po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

#### Fertilita

Žádné údaje týkající se účinku sodné soli cefuroximu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Reprodukční studie se zvířaty neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky cefuroximu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě známých nežádoucích účinků však není pravděpodobné, že má cefuroxim vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou neutropenie, eosinofilie, přechodný vzestup hladiny jaterních enzymů nebo bilirubinu, zvláště u pacientů s již existujícím jaterním onemocněním, nebyl však prokázán škodlivý vliv na játra a reakce v místě aplikace.

Kategorie četností přiřazené nežádoucím účinkům níže jsou odhady, protože pro většinu nežádoucích účinků nejsou vhodné údaje pro výpočet incidence k dispozici. Incidence nežádoucích účinků souvisejících se sodnou solí cefuroximu se navíc může lišit v závislosti na indikaci.

Ke stanovení četnosti velmi častých až vzácných nežádoucích účinků byly použity údaje z klinických studií. Četnosti přiřazené všem ostatním nežádoucím účinkům (tj. těm, které se objevovaly s četností  $< 1/10\,000$ ) byly určeny převážně za použití údajů získaných po uvedení přípravku na trh a vztahují se spíše k hlášenému výskytu než ke skutečné četnosti.

Nežádoucí účinky související s léčbou, všech stupňů závažnosti, jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA, jejich četnosti a stupně závažnosti. Ke klasifikaci nežádoucích účinků byla použita následující konvence: velmi časté  $\geq 1/10$ ; časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , méně časté  $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ; vzácné  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ; velmi vzácné  $< 1/10\,000$  a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
Infekce a infestace			přerůstání kvasinky <i>Candida</i> , přerůstání <i>Clostridium difficile</i>
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie, eosinofilie, pokles koncentrace hemoglobinu	leukopenie, pozitivní Coombsův test	trombocytopenie, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému			léková horečka, intersticiální nefritida, anafylaxe, kožní vaskulitida
Srdeční poruchy			Kounisův syndrom
Gastrointestinální poruchy		gastrointestinální poruchy	pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	přechodné zvýšení jaterních enzymů	přechodné zvýšení bilirubinu	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		kožní vyrážka, kopřivka a pruritus	erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza a Stevensonův-Johnsonův syndrom, angioneurotický edém, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy ledvin a močových cest			zvýšení sérového kreatininu, zvýšení dusíku močoviny v krvi a snížení clearance kreatininu (viz bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	reakce v místě aplikace injekce, které mohou zahrnovat bolest a tromboflebitidu		
<p>Popis vybraných nežádoucích účinků</p> <p>Cefalosporiny jako skupina mají tendenci k absorpci na povrch buněčné membrány červených krvinek a reagují s protilátkami zaměřenými proti léku, čímž způsobují pozitivní Coombsův test (který může interferovat s křížovou zkouškou krve) a ve velmi vzácných případech hemolytickou anémii.</p> <p>Bylo pozorováno přechodné zvýšení jaterních enzymů nebo bilirubinu v séru, které je obvykle reverzibilní.</p>			

Bolest v místě aplikace intramuskulární injekce je pravděpodobnější při vyšších dávkách. Není však pravděpodobné, že by vedla k přerušení léčby.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil sodné soli cefuroximu u dětí je stejný jako bezpečnostní profil u dospělých pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Předávkování může mít neurologické následky, včetně encefalopatie, křečí a kómatu. Příznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud nemají dostatečně sníženou dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny cefuroximu lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny II. generace, ATC kód: J01DC02

#### Mechanismus účinku

Cefuroxim inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií po navázání na proteiny vázající penicilin (PBP, penicillin binding protein). To vede k přerušení biosyntézy buněčné stěny (peptidoglykanu), což způsobuje lýzu bakteriální buňky a její smrt.

#### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na cefuroxim může být způsobena jedním nebo více následujícími mechanismy:

- hydrolýza betalaktamázy včetně (ale ne pouze) širokospektrých betalaktamáz (ESBL) a Amp-C enzymy, které mohou být indukované nebo stabilně potlačené u určitých druhů aerobních gramnegativních bakterií
- snížení afinity proteinů vázajících penicilin k cefuroximu
- nepropustnost zevní membrány, což omezuje přístup cefuroximu k proteinům vázajícím penicilin u gramnegativních bakterií
- bakteriální efluxní pumpy

U organismů se získanou rezistencí na jiné injekční cefalosporiny lze očekávat rezistenci na cefuroxim. V závislosti na mechanismu rezistence mohou organismy se získanou rezistencí na penicilin vykazovat sníženou citlivost na cefuroxim.



### Hraniční hodnoty pro sodnou sůl cefuroximu

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) jsou následující:

Mikroorganismus	Hraniční hodnoty (mg/l)	
	Citlivé	Rezistentní
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka <sup>3</sup>	poznámka <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C a G	poznámka <sup>4</sup>	poznámka <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (ostatní)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Druhově nespecifické hraniční hodnoty <sup>1</sup>	≤4 <sup>5</sup>	>8 <sup>5</sup>
<p>1 Hraniční hodnoty cefalosporinů pro <i>Enterobacteriaceae</i> budou detekovat všechny klinicky významné mechanismy rezistence (včetně ESBL a plazmidem mediované AmpC). Některé kmeny, které produkují betalaktamázu, jsou citlivé nebo intermediárně rezistentní k 3. nebo 4. generaci cefalosporinů s těmito hraničními hodnotami a je třeba je hlásit, když budou zaznamenány, tzn. přítomnost nebo absence ESBL sama o sobě nemá vliv na zařazení do kategorie citlivosti. V mnoha oblastech je detekce a charakteristika ESBL doporučována nebo vyžadována za účelem kontroly infekcí.</p> <p>2 Hraniční hodnoty vztahující se pouze k dávkování 1,5 g × 3 a k <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i> a <i>Klebsiella</i> spp.</p> <p>3 Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je odvozena od citlivosti k meticilinu s výjimkou ceftazidimu, cefiximu a ceftibutenu, které nemají hraniční hodnoty a nemají se tak používat k léčbě stafylokokových infekcí.</p> <p>4 Citlivost streptokoků skupiny A, B, C a G k cefalosporinům je odvozena od citlivosti k benzylpenicilinu.</p> <p>5 Hraniční hodnoty se týkají denní intravenózní dávky 750 mg x 3 a vysoké dávky alespoň 1,5 g x 3.</p>		

### Mikrobiologická citlivost

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit geograficky a s časem; lokální informace o rezistenci jsou pak potřebné, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Když je to nutné, je třeba získat doporučení odborného lékaře, pokud je místní prevalence rezistence známá a pokud je užitek z použití látky alespoň u některých typů infekcí sporný.

Cefuroxim je obvykle účinný proti následujícím mikroorganismům *in vitro*.

#### **Běžně citlivé druhy**

<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin) <sup>s</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Mikroorganismy, u kterých může být problém získaná rezistence</b>
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (skupina viridans)
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Citrobacter spp</i> (ostatní kromě <i>C. freundii</i> ) <i>Enterobacter</i> (ostatní kromě <i>E. aerogenes</i> a <i>E. cloacae</i> ) <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (ostatní kromě <i>P. penneri</i> a <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia spp</i> <i>Salmonella spp</i>
<u>Grampozitivní anaerobní:</u> <i>Peptostreptococcus spp</i> <i>Propionibacterium spp</i>
<u>Gramnegativní anaerobní:</u> <i>Fusobacterium spp</i> <i>Bacteroides spp</i>
<b>Přirozeně rezistentní mikroorganismy</b>
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>

Gramnegativní aerobní:

*Acinetobacter spp*

*Burkholderia cepacia*

*Campylobacter spp*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Morganella morganii*

*Proteus penneri*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Stenotrophomonas maltophilia*

Grampozitivní anaerobní:

*Clostridium difficile*

Gramnegativní anaerobní:

*Bacteroides fragilis*

Další:

*Chlamydia spp*

*Mycoplasma spp*

*Legionella spp*

<sup>s</sup> Všechny *S. aureus* rezistentní na meticilin jsou rezistentní na cefuroxim.

Bylo prokázáno, že *in vitro* účinnost sodné soli cefuroximu a aminoglykosidových antibiotik v kombinaci byla přinejmenším aditivní s občasným průkazem synergického účinku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po intramuskulárním (i.m.) podání cefuroximu zdravým dobrovolníkům se střední maximální koncentrace v séru pohybovaly v rozmezí od 27 do 35 µg/ml pro dávku 750 mg a od 33 do 40 µg/ml pro dávku 1000 mg a byly dosaženy během 30 až 60 minut po podání. Po intravenózním (i.v.) podání dávek 750 a 1500 mg byly sérové koncentrace po 15 minutách přibližně 50 a 100 µg/ml.

AUC a  $C_{max}$  se zvyšovaly lineárně se zvýšením dávky při jednotlivé dávce v rozmezí od 250 do 1000 mg po i.m. a i.v. podání. U zdravých dobrovolníků nebyla po opakovaném intravenózním podání dávky 1500 mg každých 8 hodin prokázána akumulace cefuroximu v séru.

### Distribuce

Vazba na bílkoviny byla 33 až 50 % v závislosti na způsobu použité metodiky. Průměrný distribuční objem se pohyboval v rozmezí od 9,3 do 15,8 l/1,73 m<sup>2</sup> po i.m. nebo i.v. podání při rozmezí dávek od 250 do 1000 mg. Koncentrací cefuroximu přesahujících minimální inhibiční hladiny pro běžné patogeny lze dosáhnout v tonzile, tkáních sinů, bronchiální sliznici, kostech, pleurální tekutině, kloubní tekutině,

synoviální tekutině, intersticiální tekutině, žluči, sputu a komorové tekutině. Při zánětu mozkových blan prochází cefuroxim hematoencefalickou bariérou.

#### Biotransformace

Cefuroxim není metabolizován.

#### Eliminace

Cefuroxim se vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Sérový poločas po i.m. nebo i.v. injekci je přibližně 70 minut. Během 24 hodin po podání dochází k téměř úplnému vychytání (85 až 90 %) nezměněného cefuroximu v moči. Většina cefuroximu se vyloučí během prvních 6 hodin. Průměrná renální clearance se pohybuje v rozmezí od 114 do 170 ml/min/1,73m<sup>2</sup> po i.m. nebo i.v. podání při rozmezí dávek od 250 do 1000 mg.

#### **Zvláštní populace**

##### Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyl po jednorázovém podání i.v. bolusové injekce 1000 mg cefuroximu ve formě sodné soli pozorován rozdíl ve farmakokinetice.

##### Starší pacienti

Po i.m. nebo i.v. podání je absorpce, distribuce a exkrece cefuroximu u starších pacientů podobná jako u mladších pacientů s odpovídajícími renálními funkcemi. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost, že budou mít snížené renální funkce, je třeba u nich věnovat pozornost výběru dávky cefuroximu a může být vhodné monitorovat renální funkce (viz bod 4.2).

##### Pediatrickí pacienti

Bylo prokázáno, že u novorozenců je podle gestačního věku sérový poločas cefuroximu významně prodloužený. U kojenců (ve věku > 3 týdny) a u dětí však byl zaznamenán sérový poločas 60 až 90 minut podobný poločasu pozorovanému u dospělých pacientů.

##### Porucha funkce ledvin

Cefuroxim je primárně vylučován ledvinami. Stejně jako u všech takových antibiotik se u pacientů se zřejmou poruchou funkce ledvin (tj. ClCr < 20 ml/min) doporučuje snížení dávky cefuroximu ke kompenzaci jeho pomalejší exkrece (viz bod 4.2). Cefuroxim je účinně odstraňován hemodialýzou a peritoneální dialýzou.

##### Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že je cefuroxim primárně eliminován ledvinami, neočekává se, že by porucha funkce jater měla vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

##### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Bylo prokázáno, že u cefalosporinů je nejdůležitějším farmakokineticko-farmakodynamickým indexem korelujícím s *in vivo* účinností procento dávkovacího intervalu (%T), tedy koncentrace nevázané látky, která zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) cefuroximu pro jednotlivé cílové druhy (tj. %T > MIC).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící kancerogenitu nebyly provedeny, k dispozici však nejsou žádné důkazy, které by naznačovaly na karcinogenní potenciál.

Aktivita gama-glutamyl-transpeptidázy v moči potkanů je inhibována různými cefalosporiny, hladina inhibice je však u cefuroximu nižší. To může mít význam při interferenci s klinickými laboratorními testy u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Žádné.

### **6.2 Inkompatibility**

Nemíchat s aminoglykosidovými antibiotiky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Rekonstituovaný roztok se doporučuje použít okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána:

- po dobu 5 hodin při 25 °C a 48 hodin při 2 °C – 8 °C (v chladničce) pro rekonstituované roztoky pro intramuskulární a intravenózní injekci
- po dobu 6 hodin při 25 °C a 24 hodin při 2 °C – 8 °C (v chladničce) pro rekonstituované roztoky pro intravenózní infuzi

Z mikrobiologického hlediska má však být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění jsou na odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Pokyny pro rekonstituci - viz bod 6.6.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávání po rekonstituci - viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla (hydrolytická třída I, jmenovitý objem 15 ml pro AXETINE 750 mg a jmenovitý objem 15 ml pro AXETINE 1,5 g) uzavřená šedou bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem nebo hliníkovým uzávěrem s modrým plastovým odtrhovacím víčkem „flip-off“, krabička

Velikost balení: 1, 10, 50 nebo 100 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Návod pro rekonstituci

Objemy rozpouštědla a koncentrace roztoků, které mohou být užitečné, pokud jsou vyžadovány frakcionované dávky				
Velikost injekční lahvičky		Množství vody, které je potřeba přidat (ml)		Přibližná koncentrace cefuroximu (mg/ml)**
750 mg prášku pro injekční/infuzní roztok				
750 mg	intramuskulárně	3 ml		216
	intravenózní bolus	alespoň 6 ml		116
	intravenózní infuze	alespoň 6 ml		116
1,5 g prášku pro injekční/infuzní roztok				
1,5 g	intramuskulárně	6 ml		216
	intravenózní bolus	alespoň 15 ml		94
	intravenózní infuze	15 ml*		94

\* Rekonstituovaný roztok, který je třeba přidat k 50 nebo 100 ml kompatibilního infuzního roztoku (viz informace týkající se kompatibility níže)

\*\* Výsledný objem roztoku cefuroximu v rekonstitučním médiu je zvýšen vlivem objemového faktoru léčivé látky, což vede k uvedeným koncentracím v mg/ml.

### Kompatibilita

- 0,9% injekční roztok chloridu sodného
- 5% injekční roztok glukózy
- 10% injekční roztok glukózy
- Ringerův injekční roztok
- Laktátový Ringerův injekční roztok

Před použitím je třeba roztok vizuálně zkontrolovat. Lze použít pouze čiré roztoky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

AXETINE 750 mg: 15/497/00-C

AXETINE 1,5 g: 15/498/00-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 9. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 6. 2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 10. 2025