

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

AXETINE 250 mg  
AXETINE 500 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVANTITATÍVNE A KVALITATÍVNE ZLOŽENIE

AXETINE 250 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg cefuroxímu (vo forme cefuroxím-axetilu).

AXETINE 500 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg cefuroxímu (vo forme cefuroxím-axetilu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

#### AXETINE 250 mg

Biele konvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly, s deliacou ryhou na jednej strane, s rozmerom jadra 8x14 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### AXETINE 500 mg

Biele konvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly, s deliacou ryhou na oboch stranách, s rozmerom jadra 9x19 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

AXETINE je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí vo veku od 3 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).

- Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída
- Akútna bakteriálna sínusitída
- Akútna otitis media
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Nekomplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- Liečba skorých štádií Lymfatickej boreliózy

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Zvyčajný cyklus liečby trvá sedem dní (môže sa pohybovať v rozmedzí od piatich do desiatich dní).

Tabuľka 1. Dospelí a deti ( $\geq 40$  kg)

<u>Indikácia</u>	<u>Dávkovanie</u>
Akútna tonzilitída a faryngitída, akútna bakteriálna sínusitída	250 mg dvakrát denne
Akútna otitis media	500 mg dvakrát denne
Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy	500 mg dvakrát denne
Cystitída	250 mg dvakrát denne
Pyelonefritída	250 mg dvakrát denne
Nekomplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	250 mg dvakrát denne
Lymfská borelióza	500 mg dvakrát denne počas 14 dní (rozmedzie od 10 do 21 dní)

Tabuľka 2. Deti ( $< 40$  kg)

<u>Indikácia</u>	<u>Dávkovanie</u>
Akútna tonzilitída a faryngitída, akútna bakteriálna sínusitída	10 mg/kg dvakrát denne, maximálne 125 mg dvakrát denne
Deti vo veku dva roky alebo staršie s otitis media, alebo, keď je to vhodné, so závažnejšími infekciami	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Cystitída	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Pyelonefritída	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne počas 10 až 14 dní
Nekomplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Lymfská borelióza	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne počas 14 dní (10 až 21 dní)

Nie sú skúsenosti s použitím AXETINE u detí mladších ako 3 mesiace.

Tablety cefuroxím-axetilu a granulát na perorálnu suspenziu cefuroxím-axetilu nie sú biologicky rovnocenné a nie sú zameniteľné na báze miligram k miligramu ( pozri časť 5.2 ).

#### Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť cefuroxím-axetilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené. Cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami. U pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek sa odporúča znížiť dávku cefuroxímu tak, aby sa vykompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie. Cefuroxím sa z organizmu efektívne odstraňuje dialýzou.

Tabuľka 3. Odporúčané dávky AXETINE pri poruche funkcie obličiek

<b>Klírens kreatinínu</b>	<b>T<sub>1/2</sub>(h)</b>	<b>Odporúčané dávkovanie</b>
$\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,4 – 2,4	nie je potrebná žiadna úprava dávky ( podáva sa štandardná dávka 125 mg až 500 mg dvakrát denne )
10 – 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,6	podáva sa štandardná individuálna dávka každých 24 hodín
$< 10$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,8	podáva sa štandardná individuálna dávka každých 48 hodín

Pacienti hemodialýzu	podstupujúci	2 – 4	na konci každej dialýzy sa má podať ďalšia štandardná individuálna dávka
----------------------	--------------	-------	--

#### Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami, prítomnosť poruchy funkcie pečene zrejme nebude mať žiadny vplyv na farmakokinetiku cefuroxímu.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety AXETINE sa majú užívať po jedle, aby sa zaistila optimálna absorpcia.

Tablety AXETINE sa nemajú drviť, a preto nie sú vhodné na liečbu pacientov, ktorí tablety nedokážu prehltnúť.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na cefuroxím alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so známou precitlivosťou na cefalosporínové antibiotiká.

Anamnéza závažných reakcií z precitlivosti (napr. anafylaktické reakcie ) na akékoľvek iné typy betalaktámových liečiv (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Reakcie z precitlivosti

Osobitnú obozretnosť si vyžadujú pacienti, ktorí v minulosti mali alergickú reakciu na penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, keďže existuje riziko skríženej precitlivosti. Tak ako pri všetkých betalaktámových antibakteriálnych látkach, hlásené boli závažné a občas smrteľné reakcie z precitlivosti. Boli hlásené reakcie z precitlivosti, ktoré progredovali do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny artériosťazmus, ktorý môže vyústiť do infarktu myokardu, pozri časť 4.8). V prípade závažných reakcií z precitlivosti sa musí liečba cefuroxímom ihneď ukončiť a musia sa prijať náležité pohotovostné opatrenia.

Pred začiatkom liečby treba zistiť, či má pacient v anamnéze závažné reakcie z precitlivosti na cefuroxím, na iné cefalosporíny alebo na akýkoľvek iný typ betalaktámovej látky (pozri časť 4.3). 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 eozinofiliou 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.

#### Jarischova-Herxheimerova reakcia

Po liečbe Lymskej boreliózy cefuroxím-axetilom bola pozorovaná Jarischova-Herxheimerova reakcia, ktorá je priamym dôsledkom baktericídneho účinku cefuroxím-axetilu na baktériu vyvolávajúcu Lymfskú boreliózu, spirochétu *Borrelia burgdorferi*. Pacientov treba uistiť, že sa jedná o častú a zvyčajne spontánne ustupujúcu reakciu, ktorá je následkom antibiotickej liečby Lymskej boreliózy (pozri časť 4.8).

#### Pomnoženie necitlivých mikroorganizmov

Podobne ako pri iných antibiotikách, použitie cefuroxím-axetilu môže mať za následok pomnoženie kvasiniek rodu *Candida*. Pri dlhodobom podávaní môže dôjsť k pomnoženiu necitlivých mikroorganizmov (napr. enterokoky, *Clostridium difficile*), čo si môže vyžadovať ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

Pseudomembranózna kolitída súvisiaca s podávaním antibakteriálnych látok bola hlásená takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach, vrátane cefuroxímu, 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 bezprostredne 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 (pozri časť 4.8).

#### Interferencia s diagnostickými testami

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

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

#### Dôležité informácie o pomocných látkach

AXETINE 250 mg, AXETINE 500 mg

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Lieky, ktoré znižujú kyslosť žalúdočných štiav, môžu spôsobiť nižšiu biologickú dostupnosť cefuroxím-axetilu v porovnaní s biologickou dostupnosťou po jeho podaní nalačno a majú tendenciu rušiť účinok zvýšenej absorpcie po jedle.

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 významne zvyšuje maximálnu koncentráciu, plochu pod krivkou závislosti koncentrácie v sére od času a eliminačný polčas cefuroxímu.

Ak sa cefuroxím používa súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, môže to spôsobiť zvýšené hodnoty INR.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití cefuroxímu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na graviditu, embryonálny alebo fetálny vývoj, pôrod alebo

postnatálny vývoj. AXETINE sa má predpisovať gravidným ženám iba vtedy, keď prínos prevažuje nad rizikami.

#### Dojčenie

Cefuroxím sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka. Pri podávaní terapeutických dávok sa nežiaduce účinky neočakávajú, i keď nemožno vylúčiť riziko vzniku hnačky a mykotickej infekcie slizníc. Vzhľadom na tieto účinky sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Cefuroxím sa má používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrojúcim lekárom.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch cefuroxím-axetilu 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 na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nakoľko tento liek môže spôsobiť závraty, pacientov treba upozorniť, aby boli pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú pomnoženie kvasiniek rodu *Candida*, eozinofília, bolesť hlavy, závraty, gastrointestinálne ťažkosti a prechodné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov.

Kategórie frekvencie výskytu priradené k ďalej uvedeným nežiaducim reakciám sú odhadmi, pretože pri väčšine reakcií neboli k dispozícii vhodné údaje (napríklad z placebom kontrolovaných štúdií) pre výpočet výskytu. Výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s cefuroxím-axetilom sa okrem toho môže líšiť podľa indikácie.

Na určenie frekvencie výskytu veľmi častých až zriedkavých nežiaducich účinkov sa použili údaje získané z rozsiahlych klinických štúdií. Frekvencie výskytu priradené k všetkým ostatným nežiaducim účinkom (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. Údaje z placebom kontrolovaných štúdií neboli k dispozícii. V prípadoch, v ktorých bol výskyt vypočítaný podľa údajov z klinických štúdií, vychádzal takýto výskyt z údajov súvisiacich s liekom (hodnotených skúšajúcim). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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).

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Neznáme</u>
Infekcie a nákazy	pomnoženie kvasiniek rodu <i>Candida</i>		pomnoženie baktérie <i>Clostridium difficile</i>
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília	pozitivita Coombsovho testu, trombocytopenia, leukopénia (niekedy závažného stupňa)	hemolytická anémia

Poruchy imunitného systému			lieková horúčka, sérová choroba, anafylaxia, Jarischova-Herxheimerova reakcia (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kounisov syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, bolesť brucha	vracanie	pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	prechodné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov		žltáčka (hlavne cholestatická), hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kožné vyrážky	urtikária, pruritus, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (exantémová nekrolýza) (pozri Poruchy imunitného systému), angioneurotický edém, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<p><i>Popis vybraných nežiaducich reakcií</i></p> <p>Cefalosporíny sú skupina liečiv, ktoré majú tendenciu sa absorbovať na povrch membrán erytrocytov a 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> <p>Pozorovaný bol prechodný vzostup hladín pečeňových enzýmov v sére, ktorý je zvyčajne reverzibilný.</p>			

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil cefuroxím-axetilu 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 na [národné centrum hlásenia uvedené 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 nezníži (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

Cefuroxím-axetil sa prostredníctvom esterázových enzýmov hydrolyzuje na účinné antibiotikum, cefuroxím.

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

#### Mechanizmus rezistencie

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

- hydrolyza betalaktázami; vrátane (ale nie výhradne) betalaktamázami s rozšíreným spektrom účinku (extended-spectrum beta-lactamases - ESBL) a enzýmami 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.

U organizmov, ktoré dosiahli rezistenciu na iné injekčné cefalosporíny sa predpokladá, že budú rezistentné na cefuroxím.

V závislosti od mechanizmu rezistencie môžu organizmy s rezistenciou na penicilíny preukázať zníženú citlivosť alebo rezistenciu na cefuroxím.

#### Hraničné hodnoty cefuroxím-axetilu

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

<i>Mikroorganizmus</i>	<i>Hraničné hodnoty ( mg/l )</i>	
	C	R
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,2</sup>	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus spp.</i>	poznámka <sup>3</sup>	poznámka <sup>3</sup>
<i>Streptococcus A, B, C a G</i>	poznámka <sup>4</sup>	poznámka <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov <sup>1</sup>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hraničné hodnoty cefalosporínov pre enterobaktérie 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.

<sup>2</sup>Iba nekomplikované infekcie močových ciest (cystitída) (pozri časť 4.1).

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

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

<sup>5</sup>Nie je dostatočne preukázané, že príslušné bakteriálne druhy sú dobrým cieľom pri liečbe daným liekom. Môže byť hlásená MIC s poznámkou, ale bez sprievodnej kategorizácie na C, I (intermediárne citlivé) alebo R.

C=citlivé, R=rezistentné, IE=nedostatočný dôkaz (insufficient evidence)

### 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. v prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť cefuroxím-axetilu je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

*In vitro* je cefuroxím zvyčajne účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom.

<u>Zvyčajne citlivé druhy</u>
<u>Grampozitívne aeróby</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)* Koaguláza negatívny staphylococcus (citlivý na meticilín) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatívne aeróby</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochéty</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Mikroorganizmy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</u>
<u>Grampozitívne aeróby</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegatívne aeróby</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp (iné ako <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia</i> spp.
<u>Grampozitívne anaeróby</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegatívne anaeróby</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u>



Grampozitívne aeróby <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatívne aeróby</u> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Campylobacter</i> spp <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gramnegatívne anaeróby</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Iné</u> <i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp <i>Legionella</i> spp

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa cefuroxím-axetil absorbuje z gastrointestinálneho traktu a v črevnej sliznici a krvi sa rýchlo hydrolyzuje na cefuroxím, ktorý sa uvoľňuje do krvného obehu. k optimálnej absorpcii dochádza po užití cefuroxím-axetilu krátko po jedle.

Po podaní tabliet cefuroxím-axetilu sa maximálne hladiny v sére (2,9 µg/ml po 125 mg dávke, 4,4 µg/ml po 250 mg dávke, 7,7 µg/ml po 500 mg dávke a 13,6 µg/ml po 1 000 mg dávke) dosiahnu približne o 2,4 hodiny po dávke podanej s jedlom. Rýchlosť absorpcie cefuroxímu zo suspenzie je v porovnaní s tabletami pomalšia, čo vedie k neskorším, nižším maximálnym hladinám v sére a zníženej systémovej biologickej dostupnosti (nižšej o 4 až 17 %). Perorálna suspenzia cefuroxím-axetilu nebola biologicky rovnocenná s tabletami cefuroxím-axetilu, keď sa skúšala u zdravých dospelých, a preto nie je zameniteľná na báze miligram k miligramu (pozri časť 4.2). Farmakokinetika cefuroxímu je lineárna v celom rozmedzí perorálne podávanej dávky 125 až 1 000 mg. Po opakovanom perorálnom podávaní dávky 250 až 500 mg nedošlo ku kumulácii cefuroxímu.

### Distribúcia

Väzba na bielkoviny sa udáva v rozmedzí 33 až 50 % v závislosti od metodiky stanovenia. Po podaní jednorazovej dávky cefuroxím-axetilu vo forme 500 mg tablety 12 zdravým dobrovoľníkom bol zdanlivý distribučný objem 50 l (CV %=28 %). 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

Polčas v sére je medzi 1 až 1,5 hodinou. Cefuroxím sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Renálny klírens sa pohybuje v rozmedzí od 125 do 148 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Osobitné skupiny pacientov

### Pohlavie

Medzi mužmi a ženami sa nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike cefuroxímu.

### Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je nutné žiadne osobitné opatrenie pri podávaní dávok do zvyčajnej maximálnej dávky 1 g denne. U starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek; preto sa má dávka pre starších pacientov upraviť podľa funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

U starších dojčiat (vo veku >3 mesiace) a u detí je farmakokinetika cefuroxímu podobná farmakokinetike pozorovanej u dospelých.

Nie sú k dispozícii údaje z klinických štúdií týkajúce sa použitia cefuroxím-axetilu u detí mladších ako 3 mesiace.

### Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť cefuroxímu u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené.

Cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami. Preto sa, podobne ako pri všetkých takýchto antibiotikách, u pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek (t.j.  $Cl_{cr} < 30$  ml/minúta) odporúča znížiť dávku cefuroxímu tak, aby sa vykompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie (pozri časť 4.2). Cefuroxím sa z organizmu efektívne odstraňuje dialýzou.

### Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami, prítomnosť poruchy funkcie pečene zrejme nebude mať žiadny 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 podaní, 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**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
koloidný oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy

laurylsíran sodný  
hydrogenovaný rastlinný olej

Obal tablety

hydroxypropylmetylcelulóza  
propylénglykol  
oxid titaničitý (E 171)  
mastenec

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Filmom obalené tablety sú balené v bielych nepriesvitných blistroch Al/PVC/PVDC alebo v Al/Al blistroch.

Veľkosť balenia

10, 14, 20, 30, 50 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

AXETINE 250 mg: 15/0208/15-S

AXETINE 500 mg: 15/0209/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 3. augusta 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. novembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024