

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AXETINE, 750 mg, süstelahuse pulber

AXETINE, 1,5 g, süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab tsefuroksiimnaatriumi koguses, mis vastab 750 mg või 1,5 g tsefuroksiimile.

INN. *Cefuroximum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Axetine tugevus	Naatriumi sisaldus viaalis
750 mg	40,65 mg (1,77 mmol)
1,5 g	81,45 mg(3,54 mmol)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Axetine 1,5 g: süstelahuse pulber.

Axetine 750 mg: süstelahuse pulber.

Valge steriilne pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Axetine on näidustatud järgnevalt loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, kaasa arvatud vastsündinutel (alates sünnist) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

- Olmetekkene pneumoonia.
- Kroonilise bronhiidi ägenemine.
- Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh püelonefriit.
- Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipelas ja haavainfektsioonid.
- Intraabdominaalsed infektsioonid (vt lõik 4.4).
- Infektsioonide profülaktika seoses seedetrakti (sh söögitoru), ortopeediliste, südame-veresoonkonna ja günekoloogiliste operatsioonidega (sh keiserlõige).

Infektsioonide ravi ja profülaktika puhul, kui tekitajateks on väga tõenäoliselt anaeroobsed mikroorganismid, tuleb tsefuroksiimi manustada koos täiendavate sobivate antibakteriaalsete ravimitega.

Järgida tuleb antibakteriaalsete ravimite kasutamise ametlikke juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tabel 1. Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Näidustus	Annus
Olmetekkene pneumoonia ja kroonilise bronhiidi ägenemine	750 mg iga 8 tunni järel (intravenoosselt või intramuskulaarselt)

Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipelas ja haavainfektsioonid	
Intraabdominaalsed infektsioonid	
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh püelonefriit	1,5 g iga 8 tunni järel (intravenoosselt või intramuskulaarselt)
Rasked infektsioonid	750 mg iga 6 tunni järel (intravenoosselt) 1,5 g iga 8 tunni järel (intravenoosselt)
Infektsioonide profülaktika seoses seedetrakti, günekoloogiliste (sh keiserlõige) ja ortopeediliste operatsioonidega	1,5 g koos anesteesia induktsiooniga. Sellele lisaks võib manustada kaks 750 mg annust (intramuskulaarselt) 8 tunni ja 16 tunni möödudes.
Infektsioonide profülaktika seoses südame-veresoonkonna ja söögitoru operatsioonidega	1,5 g koos anesteesia induktsiooniga, millele järgneb 750 mg (intramuskulaarselt) manustamine iga 8 tunni järel edasise 24 tunni jooksul.

Tabel 2. Lapsed kehakaaluga < 40 kg

	Imikud ja väikelapsed vanuses üle 3 nädala ning lapsed kehakaaluga < 40 kg	Imikud (sünnist kuni 3 elunädalani)
Olmettekene pneumoonia	30...100 mg/kg ööpäevas (intravenoosselt), manustatuna 3 või 4 väiksemaks annuseks jagatuna; enamike infektsioonide puhul on sobivaks annuseks 60 mg/kg ööpäevas	30...100 mg/kg ööpäevas (intravenoosselt), manustatuna 2 või 3 väiksemaks annuseks jagatuna (vt lõik 5.2)
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh püelonefriit		
Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipelas ja haavainfektsioonid		
Intraabdominaalsed infektsioonid		

Neerukahjustus

Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Nagu kõikide selliste antibiootikumide puhul, on väljendunud neerufunktsiooni häirega patsientidel soovitatav Axetine annust vähendada, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist.

Tabel 3. Axetine soovitatavad annused neerukahjustuse korral

Kreatiini kliirens	T_{1/2} (tunnid)	Annus (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7...2,6	Tavalise annuse (750 mg...1,5 g kolm korda ööpäevas) vähendamine ei ole vajalik.
10...20 ml/min/1,73 m ²	4,3...6,5	750 mg kaks korda ööpäevas
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8...22,3	750 mg üks kord ööpäevas
Hemodialüüsi saavad patsiendid	3,75	Iga dialüüsi lõpus tuleb veeni- või lihasesiseselt manustada täiendav 750 mg annus; lisaks parenteraalsele manustamisele võib tsefuroksiimnaatriumi lisada peritoneaaldialüüsi vedelikku (tavaliselt 250 mg iga 2 liitri dialüüsivedeliku kohta).
Neerupuudulikkusega patsiendid, kes saavad intensiivraviosakonnas pidevat arteriovenoosset hemodialüüsi (CAVH) või suure läbilaskega (<i>high-flux</i>) hemofiltratsiooni (HF)	7,9...12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kaks korda ööpäevas; väikese läbilaskega (<i>low-flux</i>) hemofiltratsiooni puhul järgida neerufunktsiooni häirete korral soovitatavaid annuseid.

Maksakahjustus

Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Maksafunktsiooni häirete korral ei ole oodata mõju tsefuroksiimi farmakokineetikale.

Manustamisviis

Axetin'i süstitakse otse veeni 3...5 minuti jooksul või manustatakse 30...60 minutit kestva veeniinfusiooni teel või sügava lihasesisese süstena. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tsefuroksiimi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus tsefalosporiinantibiootikumide suhtes.

Anamneesis raskekujuline ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon) mõnda muud tüüpi beetalaktaamantibiootikumi (penitsilliinid, monobaktaamid ja karbapeneemid) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Nagu kõikide beetalaktaamantibiootikumide puhul, on kirjeldatud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone. Raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb ravi tsefuroksiimiga otsekohe katkestada ja kasutusele võtta piisavad erakorralised meetmed. Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha, kas patsiendil on esinenud raskeid ülitundlikkusreaktsioone tsefuroksiimi, teiste tsefalosporiinide või mõnda muud tüüpi beetalaktaamantibiootikumi suhtes. Ettevaatlik peab olema tsefuroksiimi manustamisel patsientidele, kellel on esinenud kergema kuluga ülitundlikkust teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Samaaegne ravi tugevatoimeliste diureetikumide või aminoglükosiididega

Suurtes annustes tsefalosporiinantibiootikumide manustamisel peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi tugevatoimeliste diureetikumide (nt furosemiidi) või aminoglükosiididega. Selliste kombinatsioonide kasutamisel on kirjeldatud neerukahjustuse teket. Neerufunktsiooni tuleb jälgida eakatel ning olemasoleva neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Mittetundlike mikroorganismide vohamine

Tsefuroksiimi kasutamisel võib tekkida *Candida* vohamine. Ravimi pikaajaline kasutamine võib viia ka teiste mittetundlike mikroorganismide (nt enterokokkide ja *Clostridium difficile*) vohamiseni, mille tõttu võib olla vaja ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Tsefuroksiimi kasutamisel on kirjeldatud antibiootikumiga seotud pseudomembranoosse koliidi teket, mille raskus võib ulatuda kergest eluohtlikuni. Selle diagnoosi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel tekib kõhulahtisus tsefuroksiimi manustamise ajal või järgselt (vt lõik 4.8). Kaaluda tuleb tsefuroksiimravi lõpetamist ja spetsiifilise ravi kasutamist *Clostridium difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimeid kasutada ei tohi.

Intraabdominaalsed infektsioonid

Toimespektri tõttu ei sobi tsefuroksiim gramnegatiivsete mittefermenteerivate bakterite poolt põhjustatud infektsioonide raviks (vt lõik 5.1).

Mõju diagnostilistele testidele

Tsefuroksiimi kasutamise seoses tekkinud positiivne Coombsi test võib häirida vere sobitamist (vt lõik 4.8).

Täheldada võib väheseid kõrvalekaldeid vase reduktsiooni meetodite kasutamisel (Benedicti, Fehlingi test, Clinitest). Siiski ei tohiks see viia valepositiivsete tulemusteni, nagu võib täheldada mõnede teiste tsefalosporiinide puhul.

Kuna ferritsüaniidtest võib anda valenegatiivse tulemuse, on tsefuroksiimnaatriumi saavatel patsientidel soovitatav vere/plasma glükoosi sisalduse määramiseks kasutada glükoosoksüdaasi või heksokinaasi meetodit.

Silmaõõnesisene manustamine ja silma kahjustused

Axetin ei ole mõeldud silmaõõnesiseks kasutamiseks. Intravenoosseks/intramuskulaarseks kasutamiseks näidustatud tsefuroksiimnaatriumi silmaõõnesise manustamise järgselt on teatatud tõsistest silma kõrvaltoimetest. Nende kõrvaltoimete hulka kuuluvad maakula turse, võrkkesta turse, võrkkesta irdumine, võrkkesta toksilisus, nägemishäired, nägemisteravuse langus, hägune nägemine, sarvkesta hägusus ja turse. Need kõrvaltoimed võivad esineda üksikuna või koos.

Tähtis teave abiainetega kohta

Axetine süstelahuse pulber sisaldab naatriumi. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumi sisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsefuroksiim võib mõjutada soole mikrofloorat, põhjustades östrogeenide väiksemat tagasiimendumist ja kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide toime vähenemist.

Tsefuroksiim eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Probenetsiidi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiidi samaaegsel manustamisel pikeneb antibiootikumi eritumise aeg ja suureneb maksimaalne kontsentratsioon seerumis.

Potentsiaalselt nefrotoksilised ravimid ja lingudiureetikumid

Suurtes annustes tsefalosporiinide manustamisel peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kes saavad tugevatoimelisi diureetikume (nt furosemiidi) või potentsiaalselt nefrotoksilisi ravimeid (nt aminoglükosiidantibiootikume), kuna selliste kombinatsioonide kasutamisel ei saa välistada neerufunktsiooni häirete teket.

Muud koostoimed

Vere/plasma glükoosisisalduse määramine: palun vt lõik 4.4.

Kasutamisel koos suukaudsete antikoagulantidega võib suureneda rahvusvaheline normaliseeritud suhe (INR).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsefuroksiimi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei ole näidanud tsefuroksiimi kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ravi Axetine'ga tohib rasedatele määrata ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab sellega seotud riskid.

Pärast intramuskulaarse või intravenoosse annuse manustamist emale läbib tsefuroksiim platsentaarbarjääri ning saavutab terapeutilise kontsentratsiooni amnionivedelikus ja nabaväädi veres.

Imetamine

Tsefuroksiim eritub väikestes kogustes rinnapiima. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole kahjulikke toimeid oodata, kuigi ei saa välistada kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsiooni riski. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/loobuda ravist tsefuroksiimiga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tsefuroksiimnaatriumi toime kohta inimeste fertiilsusele. Reproduktiivsuuringud loomadel ei ole näidanud mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsefuroksiimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid teadaolevate kõrvaltoimete põhjal ei ole tsefuroksiimil tõenäoliselt toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on neutropeenia, eosinofiilia, maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiini sisalduse möödumise suurenemine, eriti olemasoleva maksahaigusega patsientidel, kuid puuduvad tõendid maksakahjustuse kohta, ning süstekoha reaktsioonid.

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatud esinemissageduse kategooriad on hinnangulised, kuna enamike reaktsioonide puhul puuduvad sobivad andmed esinemissageduse arvutamiseks. Lisaks võib tsefuroksiimnaatriumiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus varieeruda sõltuvalt näidustusest. Kliinilistest uuringutest saadud andmeid kasutati väga sageli kuni harva esinenud kõrvaltoimete esinemissageduse määramiseks. Kõikidele teistele kõrvaltoimetele (st nendele, mille esinemissagedus on <1/10,000) määratud esinemissagedused tehti peamiselt kindlaks turuletuleku järgsete andmete põhjal ning need näitavad pigem teatamise sagedust kui tõelist esinemissagedust.

Järgnevalt on MedDRA organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja raskusastme järgi loetletud raviga seotud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed). Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$; väga harv $< 1/10000$ ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			<i>Candida</i> vohamine, <i>Clostridium difficile</i> vohamine
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia, eosinofiilia, hemoglobiini sisalduse langus	leukopeenia, positiivne Coombsi test	trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			ravimipalavik, interstitsiaalne nefriit, anafülaksia, naha vaskuliit
Seedetrakti häired		seedehäired	pseudomembranoosne koliit
Maksa ja sapiteede häired	maksaensüümide aktiivsuse möödumise suurenemine	bilirubiini sisalduse möödumise suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve, urtikaaria ja sügelus	multiformne erüteem, toksiline epidermaalnekrolüüs ja Stevens-Johnsoni sündroom, angioneurootiline turse
Neerude ja kuseteede häired			seerumi kreatiini sisalduse suurenemine, vere ureaalämmastiku sisalduse tõus ja kreatiini kliirensi vähenemine (vt lõik 4.4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	süstekoha reaktsioonid, mis võivad hõlmata valu ja tromboflebiiti		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsefalosporiinidele on omane imendumine erütrotsüütide membraani pinnale ja reageerimine ravimivastaste antikehadega, mille tulemusena võib Coombsi test olla positiivne (mis võib häirida vere sobitamist) ja väga harva tekkida hemolüütiline aneemia.

Täheldatud on maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiini sisalduse mõõduvat suurenemist, mis on tavaliselt pöörduv.

Valu lihasesisese süste kohas tekib suurema tõenäosusega suuremate annuste manustamisel. Siiski ei ole see tõenäoliselt ravi lõpetamise põhjus.

Lapsed

Tsefuroksiimnaatriumi ohutusprofiil on lastel ja täiskasvanutel ühesugune.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel võivad olla neuroloogilised tagajärjed, sealhulgas entsefalopaatia, krambid ja kooma. Üleannustamishäired võivad tekkida juhul, kui neerukahjustusega patsientidel ei vähendata annust nõuetekohaselt (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tsefuroksiimi sisaldust seerumis saab vähendada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teise põlvkonna tsefalosporiinid, ATC-kood: J01DC02

Toimemehhanism

Tsefuroksiim inhibeerib bakteri rakuseina sünteesi pärast kinnitumist penitsilliini siduvatele valkudele (*penicillin binding proteins*, PBPD). Selle tagajärjel katkeb rakuseina (peptidoglükaani) biosüntees, mis viib bakteriraku lüüsumise ja surmani.

Resistentsusmehhanism

Bakteriaalne resistentsus tsefuroksiimi suhtes võib olla tingitud ühest või enamast järgnevalt kirjeldatud mehhanismist:

- hüdroliis beetalaktamaaside poolt, sealhulgas (kuid mitte ainult) laiendatud spektriga beetalaktamaaside (ESBL) ja Amp-C ensüümide poolt, mis võivad teatud aeroobsetes gramnegatiivsetes bakteriliikides olla indutseeritud või püsivalt derepresseeritud;
- tsefuroksiimi vähenenud afiinsus penitsilliini siduvate valkude suhtes;
- välismembraani läbilaskmatus, mis piirab tsefuroksiimi juurdepääsu penitsilliini siduvatele valkudele gramnegatiivsetes bakterites;
- bakteriaalsed ravimi väljavoolupumbad.

Teiste süstitavate tsefalosporiinide suhtes omandatud resistentsusega mikroorganismid on arvatavasti resistentsed tsefuroksiimi suhtes. Sõltuvalt resistentsusmehhanismist võivad penitsilliinide suhtes omandatud resistentsusega mikroorganismid olla tsefuroksiimi suhtes vähenenud tundlikkusega või resistentsed.

Tsefuroksiimnaatriumi murdepunktid

Euroopa Komisjoni poolt antibakteriaalsete ravimite tundlikkustestide (*Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) kohta kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) murdepunktid on järgmised:

Mikroorganism	Murdepunktid (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Viide ³	Viide ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C ja G	Viide ⁴	Viide ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (muu)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Liigiga mitteseotud murdepunktid ¹	≤4 ⁵	>8 ⁵

¹ Tsefalosporiini murdepunktid *Enterobacteriaceae* suhtes teevad kindlaks kõik kliiniliselt olulised resistentsusmehhanismid (sh ESBL ja plasmidi vahendatud AmpC). Mõned beetalaktamaase produtseerivad tüved on nende murdepunktidega tundlikud või vahepealselt tundlikud 3. ja 4. põlvkonna tsefalosporiinide suhtes ning nendest tuleb teatada, kui need avastatakse, st ESBL olemasolu või puudumine ise ei mõjuta tundlikkuse liigitamist. Paljudes piirkondades on ESBL avastamine või iseloomustamine soovitatav või kohustuslik infektsioonikontrolli eesmärgil.

² Murdepunkt on seotud annusega 1,5 g x 3 ning kehtib ainult *E. coli*, *P. mirabilis*'e ja *Klebsiella* spp. puhul

³ Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinide suhtes järeldatakse metitsilliintundlikkuse alusel, välja arvatud tseftasidiim, tsefiksiim ja tseftibuteen, millel ei ole murdepunkte ja mida ei tohiks kasutada stafülokokkinfektsioonide raviks.

⁴ A-, B-, C- ja G-grupi beeta-hemolüütiliste streptokokkide tundlikkus beetalaktaamide suhtes järeldatakse penitsilliintundlikkuse alusel.

⁵ Murdepunktid kehtivad ööpäevase intravenoosse annuse 750 mg x 3 ja suure annuse vähemalt 1,5 g x 3 kohta.

S = tundlik, R = resistentne.

Mikrobioloogiline tundlikkus

Omandatud resistentsuse levimus võib valitud liikide puhul varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalikke andmeid resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb pöörduda spetsialisti poole, kui resistentsuse kohalik levimus on teada ja ravimi kasulikkus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

Tsefuroksiim toimib tavaliselt järgmiste mikroorganismide vastu *in vitro*.

Tavaliselt tundlikud liigid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliintundlik) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans grupp)
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganismid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <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</i> spp. (muu kui <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Algselt resistentsed mikroorganismid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Muud:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Metitsilliinresistentne *S. aureus* on resistentne tsefuroksiimi suhtes.

Tsefuroksiimnaatriumi ja aminoglükosiidantibiootikumide kombinatsiooni aktiivsus *in vitro* on vähemalt aditiivne, mõnikord sünergia tunnustega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast tsefuroksiimi lihasesisest (i.m.) süstimist tervetele vabatahtlikele oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 27...35 µg/ml 750 mg annuse ja 33...40 µg/ml 1000 mg annuse puhul ning see saavutati 30...60 minuti jooksul pärast manustamist. Pärast 750 mg ja 1500 mg veenisise (i.v.) annuse manustamist oli kontsentratsioon seerumis vastavalt ligikaudu 50 ja 100 µg/ml 15 minuti möödudes.

AUC ja C_{max} suurenevad annuse suurendamisel lineaarselt ühekordsete annuste vahemikus 250...1000 mg pärast lihase- ja veenisise manustamist. Pärast 1500 mg annuste korduvat veenisest manustamist iga 8 tunni järel ei täheldatud tsefuroksiimi kuhjumist tervete vabatahtlike seerumis.

Jaotumine

Sõltuvalt kasutatud määramismetoodikast on seonduvus valkudega 33...50%. Annuste 250...1000 mg lihase- või veenisise manustamise järgselt on keskmine jaotusruumala 9,3...15,8 l/1,73 m².

Sagedaste haigustekitajate suhtes minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ületav tsefuroksiimi kontsentratsioon saavutatakse kurgumandlites, ninakõrvalkoobaste kudedes, bronhide limaskestas, luudes, pleuravedelikus, liigesevedelikus, sünoviaalvedelikus, interstitsiaalvedelikus, sapis, rögas ja vesivedelikus. Ajukelmepõletiku korral läbib tsefuroksiim hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Tsefuroksiim ei metaboliseeru.

Eritumine

Tsefuroksiim eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Poolväärtusaeg pärast lihase- või veenisest manustamist on ligikaudu 70 minutit. Muutumatu kujul tsefuroksiim on peaaegu täielikult (85...90%) uriiniga eritunud 24 tunni jooksul pärast manustamist. Suurem osa tsefuroksiimist eritub esimese 6 tunni jooksul. Pärast 250...1000 mg annuste lihase- või veenisest manustamist on keskmine renaalne kliirens 114...170 ml/min/1,73 m².

Patsientide erirühmad

Sugu

Pärast 1000 mg tsefuroksiimi naatriumisoola ühekordset veenisest boolussüsti puudusid tsefuroksiimi farmakokineetika erinevused meeste ja naiste vahel.

Eakad

Pärast lihase- või veenisest manustamist on samaväärse neerufunktsiooniga eakatel ja noorematel patsientidel tsefuroksiimi imendumine, jaotumine ja eritumine sarnased. Kuna eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, peab tsefuroksiimi annust valides olema ettevaatlik ning vajalikuks võib osutada neerufunktsiooni jälgimine (vt lõik 4.2).

Lapsed

Tsefuroksiimi poolväärtusaeg on oluliselt pikenenud vastündinutel vastavalt gestatsioonivanusele. Kuid suurematel imikutel (vanuses üle 3 elunädala) ja lastel on poolväärtusaeg 60...90 minutit, mis on sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Neerukahjustus

Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Nagu kõikide selliste antibiootikumide puhul, on märgatavalt halvenenud neerufunktsiooniga (st kreatiniini kliirens <20 ml/min) patsientidel soovitatav vähendada tsefuroksiimi annust, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist (vt lõik 4.2). Tsefuroksiim on efektiivselt eemaldatav hemo- ja peritoneaaldialüüsi abil.

Maksakahjustus

Kuna tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu, ei tohiks maksafunktsiooni häired mõjutada tsefuroksiimi farmakokineetikat.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Tsefalosporiinide puhul on kõige tähtsamaks *in vivo* efektiivsusega korrelatsioonis olevaks farmakokineetilis-farmakodünaamiliseks indeksiks osutunud protsent manustamisintervallist (%T), mille jooksul seondumata ravimi kontsentratsioon on kõrgem tsefuroksiimi minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIC) üksikute sihtliikide vastu (st %T>MIC).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud; samas puuduvad andmed, mis viitaksid kartsinogeensele toimele.

Mitmed tsefalosporiinid inhibeerivad rottide uriinis gammaglutamültranspeptidaasi aktiivsust, kuid tsefuroksiimi puhul on inhibeerimise tase madalam. Sellel võib olla tähtsus kliinilis-laboratoorse analüüside kõrvalkalletes inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puuduvad.

6.2 Sobimatus

Mitte segada ühes süstlas aminoglükosiididega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstelahuse pulber: 24 kuud.

Lihase- või veenisese valmis süstelahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 5 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Veenisese valmis infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja, Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge pulber läbipaistvas klaasviaalis.

Pakendid: 1, 10, 50 või 100 viaali karbis.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Tabel 4. Lisatavad kogused ja lahuse kontsentratsioonid, mis võivad olla kasulikud juhul, kui annuseid on vaja manustada osade kaupa.

Lisatavad kogused ja lahuse kontsentratsioonid, mis võivad olla kasulikud juhul, kui annuseid on vaja manustada osade kaupa			
Viaali suurus		Lisatava vee kogus (ml)	Tsefuroksiimi ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)**
750 mg	intramuskulaarne	3 ml	216
	intravenoosne boolus	vähemalt 6 ml	116
	veeniinfusioon	vähemalt 6 ml	116
1,5 g	intramuskulaarne	6 ml	216
	intravenoosne boolus	vähemalt 15 ml	94
	veeniinfusioon	15 ml*	94

* Valmis lahus tuleb lisada 50 või 100 ml sobivale infusioonivedelikule (vt teave sobivuse kohta allpool)

** *Lahustamise järgselt saadav tsefuroksiimi lahuse kogus suureneb ravimi teisaldusfaktori tõttu, mille tulemuseks on loetletud kontsentratsioonid (mg/ml).*

Kokkusobivus

Tsefuroksiimnaatrium sobib kokku järgmiste infusioonilahustega. Ravimi toime säilib kuni 6 tundi toatemperatuuril kuni 25°C ja 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, kui see on lahustatud järgmistes lahustes:

- 0,18% naatriumkloriidi pluss 4% glükoosi süstelahus
- 5% glükoosi ja 0,9% naatriumkloriidi süstelahus
- 5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi süstelahus
- 5% glükoosi ja 0,225% naatriumkloriidi süstelahus
- M/6 naatriumlaktaadi süstelahus
- 10 ja 40 mmol/l kaaliumkloriidi 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses
- 5% ja 10% glükoosi süstelahus
- 0,9% naatriumkloriidi süstelahus
- Ringeri süstelahus
- Ringeri laktaadilahus

Värskelt valmistatud intravenoosseks manustamiseks mõeldud lahus on kollakas, kuid intramuskulaarseks manustamiseks mõeldud suspensioon on peaaegu valge.

Seismisel võib lahus muutuda tumedamaks, kuid lahjendatud lahuse värvuse intensiivsuse muutus ei mõjuta ravimi ohutut manustamist ega efektiivsust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Axetine 750 mg: 350901
Axetine 1,5 g: 350701

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.06.2001/26.08.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2018