

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axetine 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Axetine 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Axetine 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 250 mg tsefuroksiimi (tsefuroksiimaksetiilina)

Axetine 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 500 mg tsefuroksiimi (tsefuroksiimaksetiilina)

INN. *Cefuroximum*

Tedaolevat toimet omav abiaine: propüleenglükool.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Axetine 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 14 mm, ühel küljel on poolitusjoon.

Axetine 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged, kapslikujulised tabletid, diameetriga 19 mm, ühel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefuroksiimaksetiil on näidustatud järgnevate infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel alates 3. elukuust (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

- Äge streptokokktonsilliit ja –farüngiit.
- Äge bakteriaalne sinusiit.
- Äge keskkõrvapõletik.
- Kroonilise bronhiidi ägenemine.
- Tsüstiit.
- Püelonefriit.
- Naha- ja pehmete kudede tüsistumata infektsioonid.
- Puukborrelioosi varane staadium.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravikuur kestab tavaliselt seitse päeva (võib ulatuda viiest kümne päevani).

Tabel 1. Täiskasvanud ja lapsed (≥ 40 kg)

Näidustus	Annustamine
Äge tonsilliit ja farüngiit, äge bakteriaalne sinusiit	250 mg kaks korda ööpäevas
Äge keskkõrvapõletik	500 mg kaks korda ööpäevas
Kroonilise bronhiidi ägenemine	500 mg kaks korda ööpäevas
Tsüstiit	250 mg kaks korda ööpäevas
Püelonefriit	250 mg kaks korda ööpäevas
Naha- ja pehmete kudede tüsistumata infektsioonid	250 mg kaks korda ööpäevas
Puukborrelios	500 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul (vahemik 10...21 päeva)

Tabel 2. Lapsed (< 40 kg)

Näidustus	Annused
Äge tonsilliit ja farüngiit, äge bakteriaalne sinusiit	10 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 125 mg kaks korda ööpäevas
Keskkõrvapõletikuga või (kui see on sobiv) raskemate infektsioonidega 2-aastased või vanemad lapsed	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas
Tsüstiit	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas
Püelonefriit	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas, 10...14 päeva jooksul
Naha- ja pehmete kudede tüsistumata infektsioonid	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas
Puukborrelios	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva jooksul (vahemik 10...21 päeva)

Puudub tsefuroksiimaksetiili kasutamise kogemus alla kolme kuu vanustel lastel.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole tsefuroksiimaksetiili ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Väljendunud neerufunktsiooni häirega patsientidel on soovitatav tsefuroksiimi annust vähendada, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist. Tsefuroksiim on efektiivselt eemaldatav dialüüsi teel.

Axetine'i soovitatavad annused neerukahjustuse korral

Kreatiini kliirens	$T_{1/2}$ (tunnid)	Soovitavad annused
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	1,4...2,4	annuse korrigeerimine ei ole vajalik (tavaline annus 125...500 mg kaks korda ööpäevas)
10...29 ml/min/1,73 m ²	4,6	tavaline üksikannus iga 24 tunni järel
< 10 ml/min/1,73 m ²	16,8	tavaline üksikannus iga 48 tunni järel

Hemodialüüsi ajal	2...4	iga dialüüsi lõpus tuleb manustada lisaks tavaline üksikannus
-------------------	-------	---

Maksakahjustus

Puuduvad andmed maksakahjustusega patsientide kohta. Kuna tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu, ei ole maksafunktsiooni häirete korral oodata mõju tsefuroksiimi farmakokineetikale.

Manustamisviis

Suukaudne

Axetine'i tablette manustatakse pärast sööki, et tagada optimaalne imendumine.

Axetine'i tablette ei tohi purustada, mistõttu need ei sobi patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama. Lastel võib kasutada tsefuroksiimaksetiili teisi ravimvorme.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus tsefuroksiimi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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

Eriti ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on tekkinud allergiline reaktsioon penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes, sest esineb ristuva allergia oht. Nagu kõikide beetalaktaamantibiootikumide puhul, on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone. Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, mis on progresseerunud Kounise sündroomiks (äge allergilise geneesiga koronaararterite spasm, mis võib lõppeda müokardiinfarktiga, vt lõik 4.8). 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.

Rasked nahakõrvaltoimed (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Tsefuroksiimraviga seoses on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Ravimi väljakirjutamise ajal tuleb patsiente teavitada nähtudest ja sümptomitest ning jälgida neid hoolikalt nahareaktsioonide suhtes. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi tsefuroksiimiga otsekohe lõpetada ning kaaluda muud ravi. Kui patsiendil on tsefuroksiimi kasutamisel tekkinud raske reaktsioon, nagu SJS, TEN või DRESS, ei tohi sellel patsiendil ravi tsefuroksiimiga mitte kunagi uuesti alustada.

Jarisch-Herxheimeri reaktsioon

Tsefuroksiimaksetiili puukborrelioosi raviks kasutamise järgselt on täheldatud Jarisch-Herxheimeri reaktsiooni. See on otseselt tingitud tsefuroksiimaksetiili bakteritsiidsest toimest puukborrelioosi põhjustavatele bakteritele (spiroheet *Borrelia burgdorferi*). Patsiente tuleb teavitada, et seda esineb sageli ning see on puukborrelioosi antibiootikumravi tavaliselt iselimitteeruv tagajärg (vt lõik 4.8).

Mittetundlike mikroorganismide vohamine

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

Peaaegu kõigi antibiootikumide, kaasa arvatud 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 (vt lõik 4.8).

Mõju diagnostilistele testidele

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

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

Tähtis teave abiainetete kohta

Axetine sisaldab propüleenglükooli, mis võib põhjustada alkoholihoobe sarnaseid sümptomeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Maohappesust vähendavad ravimid võivad põhjustada tsefuroksiimaksetiili biosaadavuse vähenemist võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga ning üldiselt ei esine sellisel juhul ka toidu ravimi imendumist soodustavat toimet.

Tsefuroksiimaksetiil 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 suurenevad märkimisväärselt tsefuroksiimi maksimaalne plasmakontsentratsioon, kontsentratsioonikõvera alune pindala ja eliminatsiooni poolväärtusaeg.

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

4.6 Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Rasedus

Tsefuroksiimi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Axetine'i tohib rasedatele määrata ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab sellega seotud riskid.

Imetamine

Tsefuroksiim eritub väikestes kogustes rinnapiima. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole kahjulikke toimeid oodata, kuigi ei saa välistada kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsiooni riski. Nende toimete tõttu võib olla vaja rinnaga toitmine lõpetada. Arvestada tuleb sensibiliseerumise võimalusega. Tsefuroksiimi tohib imetamise ajal kasutada ainult pärast seda, kui raviarst on hinnanud kasu ja riski suhet.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tsefuroksiimaksetiili toime kohta inimeste fertiilsusele. Reproduktiooniuringud loomadelt ei ole näidanud toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent kuna ravim võib põhjustada peeringlust, tuleb patsiente hoiatada, et nad oleksid autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on *Candida* vohamine, eosinofiilia, peavalu, peeringlus, seedetrakti häired ja maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine.

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatud esinemissageduse kategooriad on hinnangulised, kuna enamike reaktsioonide puhul puudusid sobivad andmed (näiteks platseebokontrollitud uuringutest) esinemissageduse arvutamiseks. Lisaks võib tsefuroksiimaksetiiliga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus varieeruda sõltuvalt näidustusest.

Suurtest kliinilistest uuringutest saadud andmeid kasutati väga sageli kuni harva esinenud kõrvaltoimete esinemissageduse määramiseks. Kõikidele teistele kõrvaltoimetele (st nendele, mille esinemissagedus on $<1/10000$) määratud esinemissagedused tehti peamiselt kindlaks turuletuleku järgsete andmete põhjal ning need näitavad pigem teatamise sagedust kui tõelist esinemissagedust. Platseebokontrollitud uuringute andmeid ei olnud saadaval. Kui esinemissagedus on arvatud kliiniliste uuringute andmete alusel, põhines see ravimiga seotud (uuringuarsti hinnatud) andmetel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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	eosinofiilia	positiivne Coombsi test, trombotsütopeenia, leukopeenia (mõnikord väljendunud)	hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			ravimipalavik, seerumtõbi, anafülaksia, Jarisch-Herxheimeri reaktsioon
Närvisüsteemi häired	peavalu, peeringlus		
Südame häired			Kounise sündroom
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	oksendamine	pseudomembranoosne koliit
Maksa ja sapiteede häired	maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine		ikterus (valdavalt kolestaatiline), hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööbed	urtikaaria, sügelus, multiformne erüteem, Stevens-Johnson'i sündroom, toksiline epidermaalnekrolüüs (eksantemaatiline

			nekrolüüs) (vt Immuunsüsteemi häired), angioneurootiline turse Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
<p><i>Valitud kõrvaltoimete kirjeldus</i></p> <p>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.</p> <p>Täheldatud on maksaensüümide aktiivsuse mööduvat suurenemist, mis on tavaliselt pöörduv.</p>			

Lapsed

Tsefuroksiimaksetiili ohutusprofiil on lastel ja täiskasvanutel ühesugune.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel võivad olla neuroloogilised tagajärjed, sealhulgas entsefalopaatia, krampid ja kooma. Üleannustamisnähud 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

Tsefuroksiimaksetiil hüdrolüüsitakse esteraasensüümide poolt aktiivseks antibiootikumiks tsefuroksiimiks.

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

Resistentsuse mehhanismid

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

- hüdrolüüs beetalaktamaaside poolt; sealhulgas (kuid mitte ainult) laiendatud spektriga beetalaktamaaside (ESBL) ja AmpC 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 väljavoolu (*efflux*-)pumbad.

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.

Tsefuroksiimaksetiili murdepunktid:

Euroopa Komisjoni poolt antibakteriaalsete ravimitetundlikkustestide (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) kohta kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid on järgmised:

Mikroorganism	Murdepunktid (mg/l)	
	T	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	≤8	>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>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Liigiga mitteseotud murdepunktid ¹	IE ⁵	IE 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 Ainult tüsistumata kuseteede infektsioonid (tsüstiit) (vt lõik 4.1).

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 ebapiisavad tõendid selle kohta, et vastav liik on ravi hea sihtmärk. Esitada võib MIK-väärtuse koos kommentaariga, kuid ilma kaasuva T- või R-liigituseta.

T=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 selline, et tsefuroksiimaksetiili kasulikkus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

In vitro on tsefuroksiim tavaliselt toimiv järgmistesse mikroorganismidesse.

Tavalised tundlikud liigid

Gram-positiivsed aeroobid:

Staphylococcus aureus (metitsilliinitundlik)*

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Gram-negatiivsed aeroobid:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Spiroheedid:

Borrelia burgdorferi

Mikroorganismid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus

Gram-positiivsed aeroobid:

Streptococcus pneumoniae

Gram-negatiivsed aeroobid:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus spp. (muu kui *P. vulgaris*)

Providencia spp.

Gram-positiivsed anaeroobid:

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Gram-negatiivsed anaeroobid:

Fusobacterium spp.

Bacteroides spp.

Algselt resistentsed mikroorganismid

Gram-positiivsed aeroobid:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Gram-negatiivsed aeroobid:

Acinetobacter spp.

Campylobacter spp.

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Gram-negatiivsed anaeroobid:

Bacteroides fragilis

Muud:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

* Kõik metitsilliinresistentsed *S. aureus*'ed on resistentsed tsefuroksiimi suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub tsefuroksiimaksetiil seedetraktist ning see hüdrolüüsitakse seedetrakti limaskestas ja veres kiiresti vereringesse vabanevaks tsefuroksiimiks. Imendumine on optimaalne, kui ravimit manustatakse vahetult pärast sööki. Pärast tsefuroksiimaksetiili tablettide manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon seerumis (2,1 mikrogrammi/ml 125 mg annuse, 4,1 mikrogrammi/ml 250 mg annuse, 7,0 mikrogrammi/ml 500 mg annuse ja 13,6 mikrogrammi/ml 1000 mg annuse puhul) ligikaudu 2...3 tundi pärast ravimi manustamist koos toiduga. Suspensioonina manustatud tsefuroksiimi imendumise kiirus on tablettidega võrreldes aeglasem, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub hiljem ja on madalam, väiksem on ka süsteemne bioaadavus (4...17% väiksem). Tsefuroksiimaksetiili suukaudne suspensioon ei olnud bioekvivalentne tsefuroksiimaksetiili tablettidega, kui neid testiti tervetel täiskasvanutel ning seetõttu ei ole nende annused (milligrammides) üks-ühele asendatavad (vt lõik 4.2). Suukaudsete annuste vahemikus 125...1000 mg on tsefuroksiimi farmakokineetika lineaarne. 250 mg...500 mg suukaudsete annuste korduva manustamise järgselt tsefuroksiimi kuhjumist ei tekkinud.

Jaotumine

Sõltuvalt kasutatud määramismetoodikast on seonduvus valkudega 33...50%. Pärast tsefuroksiimaksetiili 500 mg tableti ühekordse annuse manustamist 12 tervele vabatahtlikule oli jaotusruumala 50 l (CV%=28%). 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

Poolväärtusaeg on 1...1,5 tundi. Tsefuroksiim eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Renaalne kliirens on 125...148 ml/min/1,73 m².

Patsientide erigrupid

Sugu

Puudusid tsefuroksiimi farmakokineetika erinevused meeste ja naiste vahel.

Eakad

Normaalse neerufunktsiooniga eakate patsientide puhul ei ole erilised ettevaatusabinõud vajalikud, kui annus ei ületa 1 g ööpäevas. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, seetõttu tuleb neil annust kohandada vastavalt neerufunktsioonile (vt lõik 4.2).

Lapsed

Suurematel imikutel (vanuses üle 3 elukuu) ja lastel on tsefuroksiimi farmakokineetika sarnane täiskasvanute omaga. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed tsefuroksiimaksetiili kasutamise kohta lastel vanuses alla 3 elukuu.

Neerupuudulikkus

Tsefuroksiimaksetiili ohutus ja efektiivsus neerupuudulikkusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Nagu kõikide selliste antibiootikumide puhul, on märgatavalt halvenenud neerufunktsiooniga (st kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel soovitatav vähendada tsefuroksiimi annust, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist (vt lõik 4.2). Tsefuroksiim on efektiivselt eemaldatav dialüüsi abil.

Maksapuudulikkus

Puuduvad andmed maksakahjustusega patsientide kohta. 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 farmakokineetiliseks-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 gammaglutamüültranspeptidaasi aktiivsust, kuid tsefuroksiimi puhul on inhibeerimise tase madalam. Sellel võib olla tähtsus kliinilis-laboratoorsete analüüside kõrvalekalletes inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos 105
Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlaurüülsulfaat
Taimne õli, hüdrogeenitud
Metüülhüdrosüpropüütselluloos (Methocel E5)
Propüleenglükool
Titaandioksiid
Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C, originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

500 mg:

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Axetine on pakendatud valgesse läbipaistmatusse PVC-PVDC/Alu blistritesse, Alu/Alu ribapakenditesse ja Alu-Alu blistritesse.

Pakendi suurused:

250 mg: 10 tabletti

500 mg: 10, 14 või 50 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded puuduvad.

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 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 785112

Axetine 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid : 785012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.05.2012

Müügiloa uuendamise kuupäev: 02.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2023