

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

AXETINE 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

AXETINE 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica AXETINE 750 mg praška za otopinu za injekciju/ infuziju sadrži 750 mg cefuroksima u obliku cefuroksimnatrija.

1 bočica AXETINE 1500 mg praška za otopinu za injekciju/ infuziju sadrži 1500 mg cefuroksima u obliku cefuroksimnatrija.

Axetine jačina	Količina natrija po bočici
750 mg	40,74 mg
1500 mg	81,48 mg

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli do svijetlo žuti prašak

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

AXETINE je indiciran u liječenju dolje navedenih infekcija kod odraslih i djece, uključujući i novorođenčad (od rođenja) (vidjeti dio 4.4 i 5.1):

- Izvanbolnički stečene pneumonije.
- Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa.
- Komplikirane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis.
- Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana.
- Intraabdominalne infekcije (vidjeti dio 4.4).
- Profilaksa infekcija kod gastrointestinalnih (uključujući ezofagealne), ortopedskih, kardiovaskularnih i ginekoloških kirurških zahvata (uključujući carski rez)

U liječenju i prevenciji infekcija za koje postoji velika vjerojatnost da uključuju anaerobne organizme, cefuroksim treba primjenjivati u kombinaciji s dodatnim prikladnim antibakterijskim lijekom.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Tablica 1. Odrasli i djeca  $\geq 40$  kg

Indikacija	Doziranje
Izvanbolnički stečene pneumonije i akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa	750 mg svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana	
Intra-abdominalne infekcije	
Komplicirane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis	1500 mg svakih 8 sati (intravenski ili intramuskularno)
Teške infekcije	750 mg svakih 6 sati (intravenski) 1500 mg svakih 8 sati (intravenski)
Profilaksa kod gastrointestinalnih, ginekoloških (uključujući i carski rez) i ortopedskih kirurških zahvata	1500 mg u trenutku uvođenja u anesteziju. Ovome se mogu dodati dvije doze od 750 mg (intramuskularno) nakon 8 i 16 sati
Profilaksa kod kardiovaskularnih i ezofagealnih kirurških zahvata	1500 mg u trenutku uvođenja u anesteziju, nakon čega slijedi 750 mg (intramuskularno) svakih 8 sati tijekom sljedećih 24 sata

Tablica 2. Djeca < 40 kg

Indikacija	Novorođenčad i dojenčad > 3 tjedna i djeca < 40 kg	Novorođenčad (od rođenja pa do 3 tjedna starosti)
Izvanbolnički stečene pneumonije	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) podijeljeno u 3 ili 4 doze; Doza od 60 mg/kg/dan je prikladna za većinu infekcija	30 do 100 mg/kg/dan (intravenski) podijeljeno u 2 ili 3 doze (vidjeti dio 5.2)
Komplicirane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis		
Infekcije mekih tkiva: celulitis, erizipel i infekcije rana		
Intra-abdominalne infekcije		

#### Oštećenje funkcije bubrega

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Stoga se, kao i kod svih sličnih antibiotika, u bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom bubrega preporučuje se smanjivanje doze AXETINA kako bi se kompenziralo sporije izlučivanje.

Tablica 3. Preporučene doze AXETINA kod oštećene funkcije bubrega

Klirens kreatinina	T <sub>1/2</sub> (sati)	Doza (mg)
> 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7 – 2,6	Nije potrebno smanjivati preporučenu dozu (750 mg – 1500 mg 3 puta dnevno)
10 – 20 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	4,3 – 6,5	750 mg 2 puta dnevno
< 10 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	14,8 – 22,3	750 mg jednom dnevno
Bolesnici na hemodijalizi	3,75	Treba dati dodatnu dozu od 750 mg i.m. ili i.v. na kraju svake dijalize; dodatno parenteralnoj primjeni cefuroksimnatrij može biti

		dodan tekućini za peritonejsku dijalizu (obično 250 mg na svake 2 litre tekućine za dijalizu)
Bolesnici sa zatajivanjem bubrega na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi (eng. <i>Continuous arteriovenous haemodialysis</i> , CAVH) ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji (eng. <i>High-flux haemofiltration</i> , HF) u jedinicama intenzivnog liječenja	7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg 2 puta dnevno; Kod niskoprotlačne hemofiltracije treba slijediti dozu koja je preporučena kod oštećene funkcije bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. U bolesnika s disfunkcijom jetre se ne očekuje utjecaj na farmakokinetiku cefuroksima.

#### Način primjene

AXETINE treba primijeniti intravenskom injekcijom kroz period od 3 do 5 minuta direktno u venu ili putem dripa ili infuzije kroz 30 do 60 minuta, ili putem duboke intramuskularne injekcije.

Intramuskularna injekcija se mora primijeniti u glavni dio relativno velikog mišića i ne smije se injicirati doze veće od 750 mg na isto mjesto. Doze veće od 1500 mg potrebno je primijeniti intravenski.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na cefalosporinske antibiotike.

Ranije zabilježena teška reakcija preosjetljivosti (tj. anafilaktička reakcija) na bilo koji tip  $\beta$ -laktamskih antibiotika (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih  $\beta$ -laktamskih antibiotika prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti koje su ponekad imale smrtni ishod. Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su uznapredovale do Kounisova sindroma (akutnog alergijskog spazma koronarnih arterija koji može uzrokovati infarkt miokarda, vidjeti dio 4.8). U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, liječenje cefuroksimom se mora odmah prekinuti te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Prije započinjanja liječenja, potrebno je utvrditi ima li bolesnik u anamnezi postojanje teške reakcije preosjetljivosti na cefuroksim, na druge cefalosporine ili na bilo koji tip  $\beta$ -laktamskih antibiotika. Poseban oprez je indiciran kod bolesnika koji su imali povijest preosjetljivosti koja nije bila ozbiljna na druge  $\beta$ -laktamske antibiotike.

#### Teške kožne nuspojave

Kod primjene cefuroksima prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

Prilikom propisivanja lijeka bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu cefuroksima i razmotriti zamjensku terapiju. Ako bolesnik tijekom liječenja cefuroksimom razvije ozbiljnu reakciju, primjerice SJS, TEN ili DRESS, tom se bolesniku više nikad ne smije ponovno uvesti liječenje cefuroksimom.

#### Istodobna primjena s potentnim diureticima ili aminoglikozidima

Visoke doze cefalosporinskih antibiotika treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju potentne diuretike poput furosemda ili aminoglikozide jer su pri primjeni tih kombinacija zabilježena oštećenja funkcije bubrega. Funkciju bubrega treba pratiti u starijih bolesnika i u onih s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Primjena cefuroksima može dovesti do prekomjernog rasta *Candide*. Produljena primjena može dovesti i do prekomjernog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (npr. enterokoka i *Clostridium difficile*) što može zahtijevati prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pseudomembranski kolitis povezan s primjenom antibiotika je zabilježen tijekom primjene cefuroksima te može varirati u težini od blagog do po život opasnog. Na ovu dijagnozu treba posumnjati u bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene cefuroksima (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave pseudomembranoznog kolitisa potrebno je razmotriti prekid terapije cefuroksimom i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridium difficile*. Pri tome se ne smiju primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

#### Intrakameralna primjena i poremećaji oka

Lijek AXETINE nije formuliran za intrakameralnu primjenu. Pojedinačni slučajevi i klasteri ozbiljnih nuspojava očiju prijavljeni su nakon neodobrene intrakameralne primjene cefuroksimnatrija pripremljenog iz bočica odobrenih za intravensku/intramuskularnu primjenu. Te reakcije uključuju makularni edem, retinalni edem, odignuće mrežnice, toksičnost za mrežnicu, oštećenje vida, smanjenje vidne oštine, zamućen vid, zamućenje rožnice i edem rožnice.

#### Intra-abdominalne infekcije

Cefuroksim nije prikladan za liječenje infekcija uzrokovanih Gram-negativnim ne-fermentirajućim bakterijama zbog svog spektra djelovanja (vidjeti dio 5.1).

#### Interferencija s dijagnostičkim pretragama

Razvoj pozitivnog nalaza Coombsovog testa uz primjenu cefuroksima može interferirati s testovima križne probe krvi (vidjeti dio 4.8).

Može doći do blage interferencije s metodama redukcije bakra (Benedict, Fehling, Clinitest). Međutim, to ne dovodi do lažno pozitivnih rezultata, kao što je slučaj kod nekih drugih cefalosporina.

Budući da lažno negativni rezultat može nastati u fericijanidnom testu, preporučuje se upotreba metoda s glukoza-oksidazom ili heksokinazom za određivanje razine glukoze u krvi/plazmi kod bolesnika koji primaju cefuroksimnatrij.

#### Važne informacije o pomoćnim tvarima

AXETINE 750 mg sadrži 40,74 mg natrija po bočici, što odgovara 2,037% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

AXETINE 1500 mg sadrži 81,48 mg natrija po bočici, što odgovara 4,074% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Istodobna primjena probenicida se ne preporučuje. Istodobna primjena probenicida produljuje vrijeme izlučivanja antibiotika i uzrokuje povećanje vršne serumske koncentracije.

#### **Potencijalno nefrotoksični lijekovi i diuretici petlje**

Liječenje visokim dozama cefalosporina mora se provoditi s oprezom u bolesnika koji uzimaju potentne diuretike (poput furosemida) ili potencijalno nefrotoksične pripravke (poput aminoglikozidnih antibiotika) jer se oštećenje funkcije bubrega uz primjenu takvih kombinacija ne može isključiti.

#### **Druge interakcije**

Određivanje razine glukoze u krvi/plazmi: vidjeti dio 4.4.

Istodobna primjena oralnih antikoagulansa može uzrokovati povišenje INR-a (eng. *international normalised ratio*, INR).

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi cefuroksima tijekom trudnoće. Ispitivanja u životinja nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Axetine se treba primijeniti tijekom trudnoće samo ako korist nadmašuje rizik.

Cefuroksim prolazi placentu i postiže terapijske doze u amniotičkoj tekućini i u pupčanoj krvi nakon intramuskularne ili intravenske primjene u majke.

#### Dojenje

Cefuroksim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Nuspojave pri terapijskim dozama se ne očekuju iako se rizik od proljeva i gljivične infekcije mukoznih membrana ne može isključiti. Odluka o prekidu dojenja ili o prekidu/suzdržavanju od terapije cefuroksimom se mora donijeti uzvši u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku cefuroksimnatrija na plodnost u ljudi. Reproductivna ispitivanja u životinja nisu pokazala učinak na plodnost.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinka cefuroksima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na temelju postojećih nuspojava, nije vjerojatno da cefuroksim ima utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Najčešće nuspojave su neutropenija, eozinofilija, prolazni porast enzima jetre ili bilirubina, posebice u bolesnika s postojećom bolesti jetre, ali nema dokaza o štetnosti za jetru niti reakcija na mjestu primjene.

Kategorije učestalosti, prikazane niže, predstavljaju predviđanja, jer za većinu nuspojava odgovarajući podaci za izračun incidencije nisu dostupni. Dodatno, incidencija nuspojava povezanih s cefuroksimnatrijem može varirati ovisno o indikaciji.

Podaci iz kliničkih ispitivanja su korišteni kako bi se odredila učestalost vrlo čestih do rijetkih nuspojava. Kategorije dodijeljene ostalim nuspojavama (npr. onima koje se pojavljuju u < 1/10000) su većinom utvrđene koristeći podatke prikupljene nakon puštanja lijeka u promet, i odnose se na stopu prijavljivanja više nego na stvarnu učestalost.

Nuspojave uzrokovane liječenjem, svih stupnjeva težine, su nabrojane u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine. Za klasifikaciju učestalosti koriste se sljedeći pojmovi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije			prekomjerni rast <i>Candidae spp.</i> , prekomjerni rast <i>Clostridium difficile</i>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, eozinofilija, snižena koncentracija hemoglobina	leukopenija, pozitivni Coombs-ov test	trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			vrućica uzrokovana lijekom, intersticijski nefritis, anafilaksija, kožni vaskulitis
Srčani poremećaji			Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava		gastrointestinalne smetnje	pseudomembranozni kolitis
Poremećaji jetre i žuči	prolazno povišenje razine jetrenih enzima	prolazno povišenje razine bilirubina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija i pruritus	erythema multiforme, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov Sindrom, angioneurotski edem, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povišenje vrijednosti kreatinina i BUN-a u serumu, sniženje klirensa kreatinina (vidjeti dio 4.4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injiciranja uključujući tromboflebitis i bol		
<p><i>Opis pojedinih nuspojava</i>            Cefalosporini kao klasa, adsorbiraju se na površinu membrana eritrocita i reagiraju s protutijelima na lijek, uzrokujući pozitivni <i>Coombs-ov</i> test (što može interferirati s testovima križne probe krvi) i vrlo rijetko hemolitičku anemiju.</p>			

Prolazno povišenje razine enzima jetre ili bilirubina je opaženo i obično je reverzibilno.

Bol na mjestu primjene intramuskularne injekcije je vjerojatnija pri višim dozama. Međutim, nije vjerojatno da to bude razlog prekida liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Profil sigurnosti primjene cefuroksimnatrija u djece odgovara onome u odraslih osoba.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Predoziiranje može uzrokovati neurološke posljedice uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja mogu nastupiti ako doza nije odgovarajuće smanjena u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza će smanjiti koncentraciju cefuroksima u serumu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; Cefalosporini II. generacije  
ATK oznaka: J01DC02

#### Mehanizam djelovanja

Cefuroksim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke vežući se na specifične proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding protein*, PBP) što dovodi do poremećaja biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana) i lize bakterijske stanice te smrti.

#### Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na cefuroksim je posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama:

- hidroliza putem  $\beta$ -laktamaza, uključujući (ali ne ograničavajući se na)  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (eng. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) i Amp-C enzime, koja može biti inducirana ili stabilno derepresirana kod određenih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih vrsta;
- smanjen afinitet proteina koji vežu penicilin za vezanje cefuroksima;
- nepropusnost vanjske membrane, koja ograničava pristup cefuroksima proteinima koji vežu penicilin kod Gram-negativnih bakterija;
- bakterijski efluksni mehanizam.

Za organizme koji su stekli rezistenciju na druge injekcijske cefalosporine očekuje se da će biti rezistentni na cefuroksim. Ovisno o mehanizmu rezistencije, organizmi sa stečenom rezistencijom na peniciline mogu pokazivati smanjenju osjetljivost ili rezistenciju na cefuroksim.

#### Granične vrijednosti za cefuroksimnatrij

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene EUCAST-om (eng. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su sljedeće:

Mikroorganizam	Granične vrijednosti (mg/L)	
	O	R
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena <sup>3</sup>	Napomena <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Napomena <sup>4</sup>	Napomena <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
Drugi streptokoki	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Granične vrijednosti koje nisu vezane uz specifične mikroorganizme <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Granične vrijednosti cefalosporina za *Enterobacteriaceae* će detektirati sve klinički značajne mehanizme rezistencije (uključujući ESBL i AmpC posredovanu plazmidima). Neki sojevi koji proizvode β-laktamaze su osjetljivi ili srednje osjetljivi na treću i četvrtu generaciju cefalosporina s ovim graničnim vrijednostima i trebaju biti prijavljeni kad ih se nađe, npr. prisutnost ili odsutnost ESBL-a kao takva ne utječe na kategorizaciju osjetljivosti. Detekcija i karakterizacija ESBL-a je poželjna ili obavezna u mnogim područjima u svrhu kontrole infekcija.

<sup>2</sup> Granične se vrijednosti odnose na dozu od 1500 mg x 3 te samo na *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella* spp.

<sup>3</sup> Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine proizlazi iz osjetljivosti na meticilin, izuzev ceftazidima, cefiksima i ceftibutena, koji nemaju granične vrijednosti te se ne smiju koristiti za stafilokokne infekcije.

<sup>4</sup> β-laktamska osjetljivost beta-hemolitičkih stafilokoka grupe A, B, C i G proizlazi iz osjetljivosti na penicilin.

<sup>5</sup> Granične vrijednosti se odnose na dnevne intravenske doze od 750 mg x 3 i višu dozu od barem 1500 mg x 3.

O=osjetljivi, R=rezistentni.

### Mikrobiološka osjetljivost

Budući da prevalencija rezistencije određenih mikroorganizama može varirati geografski i vremenski za određene vrste, poželjno je imati na raspolaganju lokalne informacije, posebice u slučaju liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, kad je poznata lokalna prevalencija rezistencije i upitna je upotreba lijeka u nekih tipova infekcija, treba potražiti stručni savjet.

Cefuroksim obično djeluje na sljedeće mikroorganizme *in vitro*:

<b>Uobičajeno osjetljive vrste</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Organizmi čija stečena otpornost može biti problem</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans grupa)
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Citrobacter</i> spp. ne uključujući <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. ne uključujući <i>E. aerogenes</i> i <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i>



<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. ne uključujući <i>P. Penneri</i> i <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<b>Prirodno otporni organizmi</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Ostali:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\*svi meticilin-rezistentni *S. aureus* su rezistentni na cefuroksim

*In vitro* aktivnost cefuroksima i aminoglikozidnih antibiotika u kombinaciji se dokazala u najmanju mjeru aditivna, s ponekim dokazima sinergije.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene (i.m.) cefuroksima zdravim dobrovoljcima, srednje vršne koncentracije u serumu bile su u rasponu od 27 do 35 µg/ml za dozu od 750 mg i od 33 do 40 µg/ml za dozu od 1000 mg te su postignute unutar 30 do 60 minuta nakon primjene. Nakon intravenske primjene doza od 750 mg i 1500 mg, serumske koncentracije bile su otprilike 50 odnosno 100 µg/ml, nakon 15 minuta.

AUC i  $C_{max}$  rastu linearno s povećanjem doze u rasponu pojedinačnih doza od 250 do 1000 mg nakon i.m. i i.v. primjene. Nije bilo dokaza akumulacije cefuroksima u serumu zdravih dobrovoljaca nakon ponovljenih intravenskih doza od 1500 mg svakih 8 sati.

### Distribucija

Oko 33-50% cefuroksima u krvotoku veže se na proteine. Prosječni volumen distribucije iznosi od 9,3 do 15,8 l/1,73 m<sup>2</sup> nakon i.m ili i.v. primjene u rasponu doza od 250 do 1000 mg. Koncentracije cefuroksima iznad minimalnih inhibitornih za uobičajene patogene mogu se postići u tonzilama, sinusima, bronhijalnoj sluznici, kostima, pleuralnoj tekućini, zglobojnoj tekućini, sinovijalnoj tekućini, intersticijskoj tekućini, žuči, sputumu i očnoj vodici.

Cefuroksim prolazi krvno-moždanu barijeru kada su moždane ovojnice upaljene.

#### Biotransformacija

Cefuroksim se ne metabolizira.

#### Eliminacija

Cefuroksim se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Poluvijek u serumu nakon bilo intramuskularne ili intravenske primjene je otprilike 70 minuta.

Nepromijenjeni cefuroksim (85 do 90%) se unutar 24 sata od primjene može pronaći u urinu, pri čemu se najveći dio izluči tijekom prvih šest sati. Prosječno izlučivanje putem bubrega iznosi od 114 do 170 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nakon i.m. ili i.v. primjene u rasponu doza od 250 do 1000 mg.

#### ***Posebne populacije bolesnika***

##### Spol

Nisu opažene razlike u farmakokinetici cefuroksima između muškaraca i žena nakon jednokratnog i.v. bolusa od 1000 mg cefuroksimnatrija.

##### Stariji bolesnici

Nakon i.m. ili i.v. primjene apsorpcija, distribucija i eliminacija cefuroksima je u starijih bolesnika slična onoj u mlađih s jednakom funkcijom bubrega. Pošto je vjerojatnije da će funkcija bubrega u starijih bolesnika biti smanjena, potreban je oprez prilikom doziranja cefuroksima te može biti od koristi praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

##### Pedijatrijska populacija

Poluvijek cefuroksima u serumu je značajno produžen u nedonoščadi ovisno o gestacijskoj dobi. Međutim, u starije novorođenčadi (starije od 3 tjedna) i u djece, poluvijek od 60 do 90 minuta je sličan onom opaženom u odraslih.

##### Oštećenje funkcije bubrega

Cefuroksim se primarno izlučuje putem bubrega. Kao i kod svih takvih antibiotika, u bolesnika sa značajno narušenom funkcijom bubrega ( $Cl_{cr} < 20$  ml/min), preporučuje se prilagoditi doziranje kako bi se kompenziralo sporije izlučivanje (vidjeti dio 4.2). Cefuroksim se učinkovito uklanja hemodijalizom i peritonealnom dijalizom.

##### Oštećenje funkcije jetre

S obzirom da se cefuroksim primarno izlučuje putem bubrega, utjecaj na farmakokinetiku cefuroksima se ne očekuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

##### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Za cefalosporine, najvažniji farmakokinetički-farmakodinamički indeks koji korelira s *in vivo* djelotvornošću predstavlja postotak intervala doziranja (%T) tijekom kojeg je nevezana koncentracija iznad MIK-a cefuroksima za pojedine ciljane vrste (tj. %T>MIK).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena; međutim, nema dokaza koji bi sugerirali kancerogeni potencijal.

Razni cefalosporini inhibiraju aktivnost gama-glutamyl-transpeptidaze u urinu štakora, no uz primjenu cefuroksima stupanj inhibicije je niži. Ovo može imati utjecaja na kliničke laboratorijske pretrage u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Nema.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Cefuroksim je kompatibilan s većinom često korištenih intravenskih otopina.

Otopina natrijevog bikarbonata može utjecati na boju otopine te se stoga ne preporučuje za razrjeđivanje lijeka Axetine. Međutim, ako je potrebno, kod bolesnika koji primaju natrijev bikarbonat putem infuzije, Axetine se može uvesti kroz cijev infuzijskog sustava.

Ne preporučuje se miješanje otopine cefuroksima s aminoglikozidima.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Lijeka:

2 godine.

Rok valjanosti pripremljene otopine:

Pripremljenu otopinu se preporučuje upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Dokazana je fizikalno-kemijska stabilnost otopine za intramuskularnu i intravensku injekciju tijekom 5 sati na temperaturi do 25 °C i 48 sati u hladnjaku pri temperaturi 2-8 °C.

Otopina za intravensku infuziju, fizikalno-kemijski je stabilna nakon razrjeđivanja tijekom 6 sati na temperaturi do 25 °C i 24 sata u hladnjaku pri temperaturi 2-8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljenu otopinu treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme upotrebe pripremljene otopine je odgovornost korisnika, ali ne smije biti duže od 24 sata ako se otopina čuva u hladnjaku pri temperaturi 2-8 °C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bezbojna staklena bočica od 15 ml (staklo tip I) s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, 10 bočica u kutiji.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Upute za rekonstituciju

Tablica 4. Volumeni za dodavanje i koncentracije otopina, koji mogu biti korisni kada su potrebne djelomične doze.

<b>Volumeni za dodavanje i koncentracije otopina, koji mogu biti korisni kada su potrebne djelomične doze</b>
---

<u>Veličina bočice</u>		<u>Količina vode za injekciju koju treba dodati (ml)</u>	<u>Približna koncentracija cefuroksima (mg/ml)**</u>
750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju			
750 mg	intramuskularno	3 ml	216
	intravenski bolus	najmanje 6 ml	116
	intravenska infuzija	najmanje 6 ml	116
1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju			
1500 mg	intramuskularno	6 ml	216
	intravenski bolus	najmanje 15 ml	94
	intravenska infuzija	15 ml*	94

\* Rekonstituiranu otopinu treba dodati u 50 ili 100 ml kompatibilne infuzijske tekućine (vidjeti informacije o kompatibilnosti niže u nastavku)

\*\* volumen otopine cefuroksima nakon rekonstitucije praška Axetine je povećan zbog istisnog faktora djelatne tvari lijeka što rezultira navedenim koncentracijama izraženim u mg/ml.

#### Kompatibilnost:

Axetine je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 5% i 10% otopina glukoze
- 0,9% otopina natrijevog klorida
- Ringerova otopina
- Ringer laktat otopina
- otopina natrijevog laktata M/6
- otopina 0,18% natrijevog klorida i 4%-glukoze
- otopina 5% glukoze i 0,9% natrijevog klorida
- otopina 5% glukoze i 0,45% natrijevog klorida
- otopina 5% glukoze i 0,225% natrijevog klorida
- kalijev klorid (10 i 40 mEqL) u 0,9% otopini natrijevog klorida

Svježe pripremljena otopina za intravensku primjenu je žućkaste boje dok je suspenzija za intramuskularnu primjenu gotovo bijele boje.

Otopina stajanjem može potamnjeti, ali promjena intenziteta boje razrijeđene otopine ne utječe na sigurnost primjene i djelotvornost lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos, 3011 Limassol, Cipar

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AXETINE 750 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-496363759

AXETINE 1500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-236056589

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15.10.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.10.2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj 2023.