ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АКСЕТИН®

(AXETINE)

Склад:

діюча речовина: цефуроксим;

1 таблетка містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна 105, кремнію діоксид колоїдний безводний,

натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, олія рослинна гідрогенізована, гіпромелоза 2910, пропіленгліколь, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для таблеток 250 мг: білі, у вигляді капсули двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку, діаметром ядра 8х14 мм;

для таблеток 500 мг: білі, у вигляді капсули двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з двох боків, діаметром ядра 9х19 мм.

Риска призначена лише для полегшення розлому з метою полегшення ковтання, а не для розподілу на рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування.

Бета-лактамні антибіотики. Код АТХ J01D C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефуроксиму аксетил – пероральна форма бактерицидного цефалоспоринового антибіотика цефуроксиму, який є стійким до дії більшості бета-лактамаз та проявляє активність проти широкого спектра грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Бактерицидна дія цефуроксиму є результатом пригнічення синтезу клітинної оболонки мікроорганізмів.

Набута резистентність до антибіотика відрізняється у різних регіонах та може змінюватися з часом, а для окремих штамів може відрізнятися суттєво. Бажано, у разі наявності, звернутися до місцевих даних щодо чутливості до антибіотика, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Цефуроксим зазвичай має активність відносно таких мікроорганізмів *in vitro*:

Чутливі мікроорганізми
Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі)*, коагулазонегативний стафілокок (метицилінчутливий), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae*
Грамнегативні аероби: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis*
Спірохети: *Borrelia burgdorferi*
Мікроорганізми, набута резистентність яких може становити проблему
Грампозитивні аероби: *Streptococcus pneumoniae*
Грамнегативні аероби: *Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* , штами *Proteus* (інші, ніж *P. vulgaris*), штами *Providencia*
Грампозитивні анаероби: штами *Peptostreptococcus*, штами *Propionibacterium*
Грамнегативні анаероби: штами *Fusobacterium*, штами *Bacteroides*
Резистентні мікроорганізми
Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*
Грамнегативні аероби: штами *Acinetobacter*, штами *Campylobacter, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens*
Грамнегативні анаероби: *Bacteroides fragilis*
Інші: штами *Chlamydia* штами *Mycoplasma*, штами *Legionella*

*Всі метицилінрезистентні *S. aureus* є нечутливими до цефуроксиму.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування цефуроксиму аксетил абсорбується у кишечнику, гідролізується на слизовій оболонці останнього та у вигляді цефуроксиму потрапляє у кровообіг. Оптимальний рівень абсорбції спостерігається одразу після прийому їжі. Максимальний рівень цефуроксиму у сироватці крові спостерігається приблизно через 2-3 години після прийому препарату. Період напіввиведення препарату становить приблизно 1-1,5 години. Рівень зв'язування з білками крові – 33-55 % залежно від методики визначення. Цефуроксим виділяється нирками у незміненому стані шляхом канальцевої секреції та клубочкової фільтрації. Одночасне застосування пробенециду збільшує площу під кривою середньої сироваткової концентрації на 50 %. Рівень цефуроксиму в сироватці крові зменшується внаслідок діалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Аксетин® призначений для лікування інфекцій, що вказані нижче, у дорослих та дітей віком від 3 місяців:

– гострий стрептококовий тонзиліт і фарингіт

– гострий бактеріальний синусит

– гострий середній отит

– загострення хронічного бронхіту, спричинене збудниками, чутливими до цефуроксиму аксетилу

– цистит

– пієлонефрит

– неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин

– ранні прояви хвороби Лайма.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків, цефуроксиму або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі реакції гіперчутливості в анамнезі (наприклад, анафілактичні реакції) до будь-яких бета-лактамних антибіотиків іншого типу (пеніцилінів, монобактамів і карбапенемів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що зменшують кислотність шлункового соку, можуть зменшувати біодоступність цефуроксиму аксетилу і мають властивість ліквідувати ефект покращеної абсорбції після прийому їжі.

Як і інші антибіотики, Аксетин® може мати вплив на флору кишечнику, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Оскільки при фероціанідному тесті може спостерігатися псевдонегативний результат, для визначення рівня глюкози у крові та плазмі крові пацієнтам, які лікуються цефуроксимом аксетилом, рекомендується використовувати глюкозооксидазну або гексокіназну методики. Цефуроксим не впливає на лужно-пікратний аналіз визначення креатиніну.

Одночасне застосування з пробенецидом призводить до значного зменшення показників максимальної концентрації, площі під кривою «концентрація в сироватці –

час» і періоду напіврозпаду цефуроксиму. Тому одночасне застосування з пробенецидом не рекомендоване.

Одночасне застосування з пероральними антикоагулянтами може призвести до збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Рівень цефуроксиму у сироватці крові зменшується шляхом проведення діалізу.

При лікуванні цефалоспоринами були повідомлення про позитивний тест Кумбса. Цей феномен може впливати на перехресну пробу на сумісність крові.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості. Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, повідомляли про тяжкі та часом летальні реакції гіперчутливості. Повідомлялося про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Куніса – гострий алергічний коронарний артеріоспазм, який може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи тяжких реакцій гіперчутливості лікування Аксетином® слід негайно припинити та надати пацієнту відповідну невідкладну медичну допомогу.

Перед початком терапії необхідно визначити, чи спостерігалися у пацієнта у минулому тяжкі реакції підвищеної чутливості до цефуроксиму, інших цефалоспоринів або до бета-лактамних лікарських засобів інших типів. Цефуроксим слід з обережністю призначати пацієнтам, які в анамнезі мають випадки нетяжких реакцій підвищеної чутливості до інших бета-лактамних лікарських засобів.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР). Тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи: синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та DRESS-сидром, які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок, були зареєстровані у зв’язку з лікуванням цефуроксимом (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід проінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, цефуроксим слід негайно відмінити та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта при застосуванні цефуроксиму розвинулася серйозна реакція, така як ССД, ТЕН або DRESS-синдром, лікування цефуроксимом не можна поновлювати у цього пацієнта в жодному разі.

Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. Застосування цефуроксиму аксетилу (як і інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту *Candida*. Тривале лікування може також призвести до надмірного росту інших нечутливих мікроорганізмів (наприклад *Enterococci, Clostridium difficile*), що, у свою чергу, може потребувати припинення лікування.

При застосуванні антибіотиків може спостерігатися псевдомембранозний коліт від легкої форми до загрозливого для життя стану. Тому важливо мати це на увазі, якщо у пацієнтів виникає тяжка діарея під час або після антибактеріальної терапії. Якщо виникає тривала або виражена діарея або пацієнт відчуває різкий переймоподібний біль у животі, лікування повинно бути негайно припинено, і пацієнту слід провести ретельне обстеження.

Реакція Яриша–Герксгеймера. Під час лікування цефуроксиму аксетилом хвороби Лайма спостерігалася реакція Яриша–Герксгеймера, яка виникала через бактерицидну дію цефуроксиму аксетилу на мікроорганізм, що спричиняє хворобу Лайма, – спірохету *Borrelia burgdorferi*. Пацієнтам необхідно пояснити, що це звичайний наслідок антибіотикотерапії хвороби Лайма, що минає без лікування.

При проведенні послідовної терапії час переходу з парентеральної терапії на пероральну визначається тяжкістю інфекції, клінічним станом пацієнта та чутливістю патогенного мікроорганізму. При відсутності клінічного покращення протягом 72 годин парентеральну терапію слід продовжувати. Перед початком проведення послідовної терапії слід ознайомитися з відповідною Інструкцією для медичного застосування цефуроксиму натрію. Таблетки Аксетину® містять пропіленгліколь, який може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму у вагітних. У дослідженнях на тваринах не виявлено негативного впливу цефуроксиму аксетилу на вагітність, розвиток ембріона та плода, пологи, постнатальний розвиток дитини. Аксетин® слід призначати вагітним тільки у випадках, коли користь застосування лікарського засобу переважає можливі ризики.

Годування груддю. Цефуроксим проникає у грудне молоко у невеликих кількостях. При застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу не очікується розвитку побічних реакцій, але не можна виключити ризик появи діареї або грибкової інфекції слизових оболонок. Тому у зв'язку з цими реакціями може знадобитися припинення годування груддю. Також слід враховувати можливість сенсибілізуючої дії лікарського засобу. Цефуроксим можна призначати у період годування груддю тільки після оцінки лікарем співвідношення користі та ризиків його застосування.

Фертильність. Відсутні дані щодо впливу цефуроксиму аксетилу на фертильність у людини. У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах не зафіксовано впливу цього лікарського засобу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки препарат може спричинити запаморочення, пацієнтів слід попереджати, що керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами слід з обережністю.

Спосіб застосування та дози.

Чутливість до антибіотика змінюється залежно від регіону та може змінюватися з часом. У разі необхідності слід звернутися до місцевих даних щодо чутливості до антибіотика.

Зазвичай тривалість курсу лікування становить 7 днів (може бути від 5 до 10 днів).

Для кращого засвоєння препарат рекомендується приймати після їди.

Дозування препарату для дорослих та дітей залежно від інфекцій наведено у таблицях 1, 2.

Дорослі та діти (≥ 40 кг)

Таблиця 1

Показання до застосування	Доза
Гострий тонзиліт і фарингіт, гострий бактеріальний синусит	250 мг 2 рази на добу
Гострий середній отит	500 мг 2 рази на добу
Загострення хронічного бронхіту	500 мг 2 рази на добу
Цистит	250 мг 2 рази на добу
Пієлонефрит	250 мг 2 рази на добу
Неускладнені інфекції шкіри та м’яких тканин	250 мг 2 рази на добу
Хвороба Лайма	500 мг 2 рази на добу протягом 14 днів (тривалість від 10 до 21 днів)

Діти (< 40 кг)

Таблиця 2

Показання до застосування	Доза
Гострий тонзиліт і фарингіт, гострий бактеріальний синусит	10 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 125 мг 2 рази на добу
Діти віком від 2 років з середнім отитом або, у разі необхідності, при більш серйозних інфекціях	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу
Цистит	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу
Пієлонефрит	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу протягом 10-14 днів
Неускладнені інфекції шкіри та м’яких тканин	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу
Хвороба Лайма	15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу протягом 14 днів (від 10 до 21 дня)

Дітям рекомендується призначати препарат у формі суспензії. Таблетки цефуроксиму ацетилу та гранули цефуроксиму ацетилу для приготування суспензії не біоеквівалентні, тому ці лікарські форми не є взаємозамінними при перерахуванні у міліграмах.

Цефуроксим випускається також у вигляді натрієвої солі для парентерального застосування. Це дає можливість проводити послідовну терапію одним антибіотиком при переході з

парентерального введення на пероральне, якщо для цього є клінічні показання. Аксетин® ефективний для послідовного лікування загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуроксиму натрію.

Послідовна терапія. Загострення хронічного бронхіту: 750 мг цефуроксиму 2-3 рази на добу (внутрішньовенно або внутрішньом'язово) протягом 48-72 годин з подальшим застосуванням Аксетину® по 500 мг 2 рази на добу перорально протягом 5-10 днів. Тривалість як парентерального, так і перорального лікування визначати з урахуванням тяжкості інфекції та стану хворого.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Цефуроксим виводиться головним чином нирками. У пацієнтів із вираженим порушенням функції нирок рекомендується зменшити дозу цефуроксиму, щоб компенсувати його повільнішу екскрецію (див. таблицю нижче).

Кліренс креатиніну	$T_{1/2}$ (години)	Рекомендоване дозування
≥ 30 мл/хв/1,73 м^2	1,4-2,4	Корегування дози не потрібне (застосовувати стандартну дозу від 125 мг до 500 мг 2 рази на добу)
10-29 мл/хв/1,73 м^2	4,6	Стандартна індивідуальна доза кожні 24 години
<10 мл/хв/1,73 м^2	16,8	Стандартна індивідуальна доза кожні 48 годин
Упродовж гемодіалізу	2-4	Одну додаткову стандартну дозу слід застосовувати після кожного діалізу

Пацієнти з печінковою недостатністю. Немає даних про застосування цього лікарського засобу пацієнтам з порушенням функцій печінки. Цефуроксим виводиться головним чином нирками, тому очікується, що наявні порушення функції печінки не впливатимуть на фармакокінетику цефуроксиму.

Діти.

Досвіду застосування цефуроксиму аксетилу для лікування дітей віком до 3 місяців немає. Дітям рекомендується призначати препарат у формі суспензії.

Передозування.

При передозуванні цефалоспоринів можливі подразнення головного мозку та неврологічні ускладнення, включаючи енцефалопатію, судоми та кому. Симптоми передозування можуть виникати, якщо доза лікарського засобу не була відповідним чином скоригована для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Рівень цефуроксиму в сироватці крові можна зменшити шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції при застосуванні цефуроксиму аксетилу виражені помірно і мають в основному оборотний характер. Побічні реакції, відомості про які наведено нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення. За частотою виникнення розподілені на такі категорії: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

Інфекції та інвазії. Часто: надмірний ріст *Candida*. Невідомо: надмірний ріст *Clostridium difficile*.

З боку крові і лімфатичної системи. Часто: еозинофілія. Нечасто: позитивний тест Кумбса, тромбоцитопенія, лейкопенія (інколи глибока). Дуже рідко: гемолітична анемія.

Цефалоспорини як клас мають властивість абсорбуватися на поверхні мембрани еритроцитів та взаємодіяти там з антитілами, що може призвести до позитивної проби Кумбса (вплив на визначення сумісності крові) та (дуже рідко) до гемолітичної анемії.

З боку серця. Невідомо: синдром Куніса.

З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, в тому числі - нечасто: шкірні висипання;

рідко: кропив'янка, свербіж; дуже рідко: медикаментозна гарячка; сироваткова хвороба, анафілаксія; невідомо: реакція Яриша–Гексгеймера.

З боку нервової системи. Часто: головний біль, запаморочення.

З боку травного тракту. Часто: гастроентерологічні розлади, включаючи діарею, нудоту, біль у животі. Нечасто: блювання. Рідко: псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи. Часто: транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ). Дуже рідко: жовтяниця (головним чином холестатична), гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (екзантематозний некроліз). Невідомо: ангіоневротичний набряк, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром).

Діти. Профіль безпеки застосування цефуроксиму у дітей відповідає аналогічному профілю у дорослих пацієнтів.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у стрипі, по 1 стрипу в картонній коробці; по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаіл Ірaклеус 2, Ажиос Атанассіос, Лімассол, 4101, Кіпр/Agios Athanassios Industrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.