ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АКСЕТИН®

(AXETINE)

Склад:

діюча речовина: цефуроксим;

1 флакон містить цефуроксиму натрію еквівалентно цефуроксиму 0,750 г або 1,5 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий до жовтуватого порошок.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорини другого покоління. Цефуроксим. Код АТХ J01D C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Цефуроксим пригнічує синтез клітинної оболонки мікроорганізмів шляхом прикріплення до пеніцилінзв’язуючих білків (ПЗБ). Це зупиняє біосинтез клітинної стінки (пептидоглікану), що призводить до лізису та загибелі бактеріальних клітин.

Механізм резистентності. Бактеріальна резистентність до цефуроксиму може бути пов’язана з одним або декількома з таких механізмів:

- гідроліз бета-лактамазами, включаючи (але не обмежуючись) бета-лактамази розширеного спектру дії (БЛРС) і AmpC ферменти, які можуть бути індукованими або стабільно активованими у певних аеробних грамнегативних видів бактерій;

- зниження спорідненості ПЗБ для цефуроксиму;

- зовнішня мембранна непроникність, яка обмежує доступ цефуроксиму до ПЗБ у грамнегативних бактерій;

- бактеріальні ефлюксні насосні системи.

Очікується, що організми, які набули резистентність до інших ін’єкційних форм цефалоспоринів, є стійкими до цефуроксиму. Залежно від механізму резистентності, організми

з набутою резистентністю до пеніцилінів можуть демонструвати зниження чутливості або резистентність до цефуроксиму.

Граничні концентрації цефуроксиму натрію

- Граничні мінімальні інгібуючі концентрації (MIK) цефуроксиму, встановлені Європейським комітетом з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) надано нижче:

Мікроорганізм	**Граничні концентрації (мг/л)**	
	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriaceae[1]	≤ 8[2]	> 8
Staphylococcus spp.	Примітка[3]	Примітка[3]
Streptococcus A, B, C і G	Примітка[4]	Примітка[4]
Streptococcus pneumoniae	£ 0,5	> 1
Streptococcus (інший)	£ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	£ 1	> 2
Moraxella catarrhalis	£ 4	> 8
Граничні концентрації, не пов'язані з видами мікроорганізмів[1]	£ 4[5]	> 8[5]

[1]Граничні концентрації для визначення активності цефалоспоринів відносно *Enterobacteriaceae* виявляють усі клінічно важливі механізми резистентності (включаючи БЛРС і AmpC, що кодуються плазмідами). Деякі штами, які продукують бета-лактамази, є чутливими або мають помірну резистентність до цефалоспоринів 3-го або 4-го покоління за цими граничними концентраціями й мають бути представлені, як визначені, тобто наявність або відсутність БЛРС сама по собі не впливає на категоризацію чутливості. У багатьох регіонах виявлення та характеристика БЛРС рекомендується або є обов’язковою з метою боротьби з інфекцією.
[2] Граничні концентрації стосуються тільки дози 1,5 г × 3 і штамів *E. coli, P. mirabilis* та *Klebsiella spp.*
[3] Чутливість стафілококів до цефалоспоринів витікає з чутливості до метициліну за винятком цефтазидиму, цефіксиму й цефтибутену, які не мають граничних концентрацій і не повинні використовуватися для лікування стафілококових інфекцій.
[4] Чутливість стрептококів групи A, B, C і G до цефалоспоринів витікає з чутливості до бензилпеніциліну.
[5] Граничні концентрації стосуються добової внутрішньовенної дози 750 мг × 3 та великої дози принаймні 1,5 г × 3.

Мікробіологічна чутливість. Набута резистентність до антибіотика відрізняється в різних регіонах та з часом для окремих мікроорганізмів. Бажано звернутися до місцевих даних з чутливості до антибіотика, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися до спеціаліста, якщо відомо про набуту резистентність до антибіотика й користь застосування лікарського засобу принаймні в лікуванні деяких видів інфекцій є сумнівною.

Цефуроксим зазвичай має активність щодо таких мікроорганізмів *in vitro*.

Чутливі штами
Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну)[$], *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae*
Грамнегативні аероби: *Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis*
Мікроорганізми, для яких набута резистентність може становити проблему
Грампозитивні аероби: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mitis* (група віріданс)

Грамнегативні аероби: *Citrobacter spp. не включаючи C. Freundii, Enterobacter spp., не включаючи E. aerogenes та E. Cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus spp., не включаючи P. penneri та P. Vulgaris, Providencia spp., Salmonella spp.*
Грампозитивні анаероби: *Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp.*
Грамнегативні анаероби: *Fusobacterium spp., Bacteroides spp.*
Мікроорганізми зі спадковою резистентністю
Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*
Грамнегативні аероби: *Acinetobacter spp., Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Proteus penneri, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia*
Грампозитивні анаероби: *Clostridium difficile*
Грамнегативні анаероби: *Bacteroides fragilis*
Інші: *Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Legionella spp.*

[$]Усі стійкі до метициліну *S. aureus* є стійкими до цефуроксиму.

In vitro цефуроксим у комбінації з аміноглікозидними антибіотиками чинить щонайменше адитивну дію, інколи з ознаками синергізму

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після внутрішньом'язового (ВМ) введення цефуроксиму у здорових добровольців середні пікові концентрації в сироватці крові становили від 27 до 35 мкг/мл для дози 750 мг і від 33 до 40 мкг/мл для дози 1000 мг, і досягалися протягом 30–60 хвилин після введення. Через 15 хвилин після внутрішньовенної (ВВ) інфузії доз 750 мг та 1500 мг, концентрації у сироватці крові становили приблизно 50 і 100 мкг/мл відповідно.

Після ВМ та ВВ застосування показники AUC та C_{max} збільшуються лінійно зі збільшенням дози в межах одноразової дози в інтервалі від 250 мг до 1000 мг. Не було виявлено жодних доказів накопичення цефуроксиму в сироватці крові в здорових добровольців після повторної внутрішньовенної інфузії доз 1500 мг кожні 8 годин.

Розподіл. Рівень зв'язування з білками становить 33–50 % залежно від методики визначення. Середній об'єм розподілу становить від 9,3 до 15,8 л/1,73 $м^2$ після ВМ або ВВ застосування в діапазоні доз від 250 мг до 1000 мг. Концентрація цефуроксиму, що перевищує МІК для більшості розповсюджених патогенних мікроорганізмів, досягається в тканинах мигдаликів, носових пазух, слизовій оболонці бронхів, кістках, плевральній рідині, суглобовій рідині, синовіальній рідині, міжклітинній рідині, жовчі, мокротинні й внутрішньоочній рідині. Цефуроксим проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр при запаленні мозкових оболонок.

Біотрансформація. Цефуроксим не метаболізується.

Виведення. Цефуроксим виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Період напіввиведення із сироватки крові після внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції становить приблизно 70 хвилин. Протягом 24 годин від моменту введення препарат практично повністю (85–90 %) виділяється в незміненому стані із сечею. Більша частина препарату виводиться протягом перших 6 годин. Середній нирковий кліренс становить від 114 до 170 мл/хв/1,73 $м^2$ після ВМ або ВВ

ін’єкції в межах дози від 250 до 1000 мг.

Особливі групи пацієнтів

Стать. Не було виявлено відмінностей у фармакокінетиці цефуроксиму в чоловіків і жінок після одноразової внутрішньовенної болюсної ін’єкції в дозі 1000 мг цефуроксиму у формі цефуроксиму натрію.

Пацієнти літнього віку. Після внутрішньом’язового або внутрішньовенного введення абсорбція, розподіл та екскреція цефуроксиму у пацієнтів літнього віку є подібними до результатів цих показників у молодих пацієнтів з еквівалентною функцією нирок. Оскільки пацієнти літнього віку, більш імовірно, мають знижену функцію нирок, слід з обережністю підбирати дозу цефуроксиму цій популяції, і контролювати функцію нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти. Період напіввиведення цефуроксиму із сироватки крові суттєво подовжується у новонароджених відповідно до гестаційного віку. Проте у немовлят віком > 3 тижнів та дітей період напіввиведення препарату із сироватки крові протягом 60–90 хвилин схожий до того, що спостерігається у дорослих.

Порушення функції нирок. Цефуроксим здебільшого виводиться нирками. Як і при застосуванні інших подібних антибіотиків, пацієнтам з вираженим порушенням функції нирок (наприклад, кліренс креатиніну < 20 мл/хв) рекомендується зменшувати дозу цефуроксиму для компенсації більш повільної екскреції препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Цефуроксим ефективно виводиться шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Порушення функції печінки. Оскільки цефуроксим переважно виводиться нирками, наявність порушення функції печінки, як очікується, не впливає на фармакокінетику цефуроксиму.

Фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія. Для цефалоспоринів найбільш важливий фармакокінетичний-фармакодинамічний індекс, корелюючий з *in vivo* ефективністю, це відсоток інтервалу дозування (% T) протягом якого концентрація вільної фракції препарата є вищою за рівень МІК цефуроксиму для окремих цільових штамів (тобто % T > МІК).

Клінічні характеристики.

Показання.

Аксетин® призначений для лікування нижчезазначених інфекцій у дорослих і дітей, у тому числі новонароджених (від народження) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

- Негоспітальна пневмонія.

- Загострення хронічного бронхіту.

- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит.

- Інфекції м'яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції.

- Внутрішньочеревні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

-Профілактика виникнення інфекційних ускладнень після операцій на шлунково-кишковому тракті включаючи стравохід, після ортопедичних, гінекологічних операцій (у т.ч. кесарів розтин) та операцій на серцево-судинній системі.

При лікуванні та профілактиці інфекцій, спричинених анаеробними мікроорганізмами, цефуроксим слід застосовувати у поєднанні з відповідними додатковими антибактеріальними засобами. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо правильного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефуроксиму або до інших компонентів препарату.

Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків.

Наявність в анамнезі тяжкої гіперчутливості (наприклад, анафілактичні реакції) до інших бета-лактамних антибіотиків (пеніциліни, монобактами та карбапенеми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цефуроксим може впливати на флору кишечнику, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Цефуроксим виводиться шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Сумісне застосування з пробенецидом не рекомендоване. Одночасне введення пробеніциду сповільнює виведення антибіотика та спричинює підвищення його концентрації в сироватці крові.

Потенційні нефротоксичні препарати та петльові діуретики. Цефалоспоринові антибіотики у високих дозах слід з обережністю призначати хворим, які отримують лікування сильнодіючими діуретиками, такими як фуросемід, або потенційно нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозидні антибіотики, оскільки випадки порушення функції нирок не можна виключити при такому поєднанні ліків.

Інші взаємодії. Визначення рівня глюкози у крові/плазмі (див. розділ «Особливості застосування»). Сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами може призвести до збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

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

виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефуроксимом слід негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів.

Перед початком лікування слід визначити у пацієнта наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до цефуроксиму, інших цефалоспоринових антибіотиків або бета-лактамних антибіотиків. З особливою обережністю препарат призначати пацієнтам, у яких були реакції гіперчутливості на пеніциліни або інші β-лактамні антибіотики.

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.

Одночасне застосування з сильнодіючими діуретиками та аміноглікозидними антибіотиками. Цефалоспоринові антибіотики у високих дозах слід з обережністю призначати хворим, які отримують лікування сильнодіючими діуретиками, такими як фуросемід, або аміноглікозидними антибіотиками, оскільки є повідомлення про випадки небажаного впливу на функцію нирок при такому поєднанні ліків. Функцію нирок необхідно контролювати у цих хворих так само, як у хворих літнього віку, а також у тих, у кого існує ниркова недостатність (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. Застосування цефуроксиму може призвести до надмірного росту грибка роду *Candida*. Тривале лікування може також призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів (наприклад *Enterococci* та *Clostridium difficile*), що може потребувати припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні антибіотиків повідомляли про випадки псевдомембранозного коліту різного ступеня тяжкості: від легкої форми до загрозливого для життя стану. Тому важливо мати це на увазі, якщо у пацієнтів виникає тяжка діарея під час або після застосування цефуроксиму (див. розділ «Побічні реакції»). Слід припинити терапію цефуроксимом і застосувати специфічне лікування проти збудника *Clostridium difficile*. е рекомендується застосовувати лікарські препарати, що пригнічують перистальтику кишечнику.

Інтракамеральне застосування та очні побічні реакції. Аксетин® не призначений для інтракамерального застосування. Індивідуальні випадки та ряд серйозних очних побічних реакцій були зареєстровані після інтракамерального застосування цефуроксиму натрію, призначеного для внутрішньовенного/внутрішньом'язового застосування. Ці реакції включали макулярний набряк, набряк сітківки, відшарування сітківки, токсичність сітківки, порушення зору, зниження гостроти зору, розмивання зору, помутніння рогівки і набряк рогівки.

Інтраабдомінальні інфекції. Через свій спектр активності цефуроксим не підходить для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними неферментуючими бактеріями (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Вплив на діагностичні тести. При лікуванні цефуроксимом були повідомлення про позитивний результат тесту Кумбса. Цей феномен може впливати на перехресну пробу на сумісність крові (див. розділ «Побічні реакції»). Може спостерігатися незначна інтерференція з методами редукції міді (Бенедикта, Фелінга, Клінітест). Проте це не повинно призводити до хибнопозитивних результатів, як це може спостерігатися при застосуванні деяких інших цефалоспоринів. Оскільки при фероціанідному тесті може спостерігатися хибнонегативний результат, для визначення рівня глюкози в крові/плазмі пацієнтам, які лікуються цефуроксимом натрію, рекомендується використовувати глюкозооксидазну або гексокіназну методики.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Лікарський засіб Аксетин® (флакон по 750 мг) містить 40,65 мг натрію на флакон, що відповідає 2,03 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослого.

Лікарський засіб Аксетин® (флакон по 1,5 г) містить 81,45 мг натрію на флакон, що відповідає 4,07 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослого.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму у вагітних. У дослідженнях на тваринах не виявлено репродуктивної токсичності. Аксетин® слід призначати вагітним тільки у випадках, коли користь від застосування лікарського засобу переважає можливі ризики. Цефуроксим проникає крізь плаценту й досягає терапевтичних рівнів у амніотичній рідині та пуповинній крові після внутрішньом'язової або внутрішньовенної дози для матері.

Годування груддю. Цефуроксим проникає в грудне молоко в незначній кількості. При застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу не очікується розвиток побічних реакцій, але не можна виключити ризик появи діареї чи грибкової інфекції слизових оболонок у дитини. Тому у зв'язку із цими реакціями необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення/утримання від терапії цефуроксимом, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.

Фертильність. Відсутні дані щодо впливу цефуроксиму натрію на фертильність у людей. 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. Не проводилося жодних досліджень щодо впливу цефуроксиму на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Проте, з урахуванням відомих побічних реакцій, можна зробити висновок, що цефуроксим навряд чи буде впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Показання	**Дозування**
Негоспітальна пневмонія та загострення хронічного бронхіту	750 мг кожні 8 годин (внутрішньовенно або внутрішньом'язово)
Інфекції м'яких тканин: целюліти, еризепілоїд, ранові інфекції	
Внутрішньочеревні інфекції	
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит	1,5 г кожні 8 годин (внутрішньовенно або внутрішньом'язово)
Тяжкі інфекції	750 мг кожні 6 годин (внутрішньовенно) 1,5 г кожні 8 годин (внутрішньовенно)
Профілактика виникнення інфекцій після операцій на шлунково-кишковому тракті, після ортопедичних, гінекологічних операцій (у т.ч. кесарів розтин)	1,5 г під час введення анестезії. Можна доповнити двома дозами по 750 мг (внутрішньом'язово) через 8 годин і 16 годин
Профілактика виникнення інфекцій після серцево-судинних операцій та операцій на стравоході	1,5 г під час введення анестезії, а потім 750 мг (внутрішньом'язово) кожні 8 годин протягом ще 24 годин

Діти з масою тіла < 40 кг

Показання	**Немовлята та діти віком > 3 тижнів та діти з масою тіла < 40 кг**	**Немовлята (від народження до 3 тижнів)**
Негоспітальна пневмонія	від 30 до 100 мг/кг/добу (внутрішньовенно) розділених на 3 або 4 дози; для більшості інфекцій оптимальною дозою є 60 мг/кг/добу	від 30 до 100 мг/кг/добу (внутрішньовенно) розділених на 2 або 3 дози
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит		
Інфекції м'яких тканин: целюліти, еризепілоїд, раневі інфекції		
Внутрішньочеревні інфекції		

Порушення функції нирок. Цефуроксим здебільшого виводиться нирками. Тому, як і при застосуванні інших подібних антибіотиків, пацієнтам з вираженим порушенням функції нирок рекомендується зменшувати дозу Аксетину® для компенсації більш повільної екскреції препарату.

Рекомендовані дози препарату Аксетин® при порушенні функції нирок

Кліренс креатиніну	**T½ (години)**	**Дозування (мг)**
> 20 мл/хв/1,73 м^2	1,7–2,6	Немає необхідності зменшувати стандартну дозу (750 мг–1,5 г три рази на добу).

10–20 мл/хв/1,73 м^2	4,3–6,5	750 мг двічі на добу
< 10 мл/хв/1,73 м^2	14,8–22,3	750 мг один раз на добу
Пацієнти, які проходять гемодіаліз	3,75	При гемодіалізі потрібно вводити 750 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово наприкінці кожного сеансу діалізу. Додатково до парентерального введення цефуроксим натрію можна додавати до перитонеальної діалізної рідини (зазвичай 250 мг на кожні 2 літри діалізної рідини).
Пацієнти з нирковою недостатністю, які перебувають на безперервному артеріовенозному гемодіалізі (БАВГ) або високопоточній гемофільтрації (ВПГ) у відділеннях інтенсивної терапії	7,9–12,6 (БАВГ) 1,6 (ВПГ)	750 мг двічі на добу. Пацієнтам, які перебувають на низькопоточній гемофільтрації, потрібно дотримуватись схеми дозування як для лікування при порушенні функції нирок.

Порушення функції печінки. Цефуроксим переважно виводиться нирками. У пацієнтів з дисфункцією печінки не виявлено впливу на фармакокінетику цефуроксиму.

Спосіб застосування. Аксетин® слід вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом 3–5 хвилин безпосередньо у вену або через крапельну трубку або інфузію протягом 30–60 хвилин або шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Місцем для внутрішньом'язової ін'єкції є великий сідничний м'яз і в одне місце слід вводити не більше 750 мг. Дози понад 1,5 г слід вводити внутрішньовенно.

Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед введенням

	Додаткові об'єми та концентрації, які можуть бути корисними, коли необхідні фракціновані дози			
Об'єм флакона	Способи застосування	Фізичний стан	Кількість води, що додається (мл)	Приблизна концентрація цефуроксиму (мг/мл)**
	750 мг порошку для приготування розчину для ін'єкції або інфузії			
750 мг	внутрішньом'язово	суспензія	3 мл	216
	внутрішньовенно болюсно	розчин	щонайменше 6 мл	116
	внутрішньовенна інфузія	розчин	щонайменше 6 мл	116
	1,5 г порошку для приготування розчину для ін'єкції або інфузії			
1,5 г	внутрішньом'язово	суспензія	6 мл	216
	внутрішньовенно болюсно	розчин	щонайменше 15 мл	94
	внутрішньовенна інфузія	розчин	15 мл*	94

* Відновлений розчин для додавання до 50 або 100 мл сумісної інфузійної рідини (див. інформацію про сумісність нижче).

** *Отриманий об'єм розчину цефуроксиму у відновленому середовищі підвищується через коефіцієнт переміщення лікарської речовини, що призводить до перерахованих концентрацій в мг/мл.*

Сумісність

1,5 г Аксетину®, розчиненого у 15 мл води для ін'єкцій, можна застосовувати разом з ін'єкцією

метронідазолу (500 мг/100 мл), обидва препарати зберігають свою активність протягом 24 годин при температурі нижче 25 °С.

1,5 г Аксетину® сумісні з 1 г азлоциліну (в 15 мл розчинника) або з 5 г (в 50 мл розчинника) протягом 24 годин при температурі 4 °С та 6 годин при температурі до 25 °С.

Аксетин® (5 мг/мл) можна зберігати протягом 24 годин при температурі 25 °С у 5 % або 10 % розчині ксилітолу для ін'єкцій.

Аксетин® сумісний з розчинами, що містять до 1 % лідокаїну гідрохлориду.

Аксетин® сумісний з більшістю загальновживаних розчинів для внутрішньовенних ін'єкцій. Він зберігає свої властивості протягом 24 годин при кімнатній температурі в таких розчинах: 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій; 5 % розчин глюкози для ін'єкцій; 0,18 % розчин хлориду натрію з 4 % розчином глюкози для ін'єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,9 % розчином хлориду натрію для ін'єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,45 % розчином хлориду натрію для ін'єкцій; 5 % розчин глюкози з 0,225 % розчином хлориду натрію для ін'єкцій; 10 % розчин глюкози для ін'єкцій; 10 % розчин інвертованої глюкози у воді для ін'єкцій; розчин Рінгера; розчин Рінгера-лактату; М/6 розчин натрію лактату; розчин Хартмана.

Стабільність Аксетину® в 0,9 % розчині хлориду натрію для ін'єкцій з 5 % розчином глюкози не змінюється при наявності гідрокортизону натрію фосфату.

Аксетин® також сумісний протягом 24 годин при кімнатній температурі при розведенні у розчині для інфузій:

- з гепарином (10 або 50 одиниць/мл) у 0,9 % розчині хлориду натрію для ін'єкцій;

- з розчином хлориду калію (10 або 40 мекв/л) у 0,9 % розчині хлориду натрію для ін'єкцій.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Діти. Застосовується дітям з перших днів життя. Профіль безпеки застосування цефуроксиму в дітей відповідає аналогічному профілю в дорослих пацієнтів.

Передозування.

Передозування цефалоспоринами може спричинити неврологічні ускладнення, включаючи енцефалопатію, судоми і кому. Симптоми передозування можуть виникнути, якщо доза лікарського засобу не була відповідним чином скоригована для пацієнтів із порушенням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Рівень цефуроксиму у сироватці крові може бути зменшений шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями є нейтропенія, еозинофілія, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів або білірубіну, особливо в пацієнтів з існуючим захворюванням печінки, але даних про шкідливий вплив на печінку та реакції в місці введення немає. Частота виникнення побічних реакцій, наведена нижче, є приблизною, оскільки для більшості реакцій немає достатніх даних для такого підрахунку. Крім того, частота випадків побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням цефуроксиму, варіюється залежно від показань.

Для класифікації побічних ефектів від дуже частих до поодиноких було використано дані клінічних досліджень. Частота інших побічних ефектів (наприклад < 1 на 10 000) наведена, головним чином, за даними післяреєстраційного застосування й відображає частоту надходження даних про побічну дію більше, ніж частоту їх виникнення.

Усі побічні реакції, пов'язані з лікуванням, наведено нижче за класами систем органів, частотою виникнення й ступенем тяжкості згідно з класифікацією MedDRA. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ≥ 1/10; часто ≥ 1/100 до < 1/10; нечасто ≥ 1/1000 до < 1/100; рідко ≥ 1/10000 до < 1/1000; дуже рідко < 1/10000 і частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії: невідомо – надмірний ріст *Candida* або *Clostridium difficile*.

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто – нейтропенія, еозинофілія, зниження рівня гемоглобіну, нечасто – лейкопенія, позитивний тест Кумбса, невідомо – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: невідомо – медикаментозна лихоманка, інтерстиціальний нефрит, анафілаксія, шкірний васкуліт.

З боку серця: невідомо – синдром Куніса.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – дискомфорт у травному тракті, невідомо – псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку печінки й жовчовивідних шляхів: часто – транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів, нечасто – транзиторне підвищення рівня білірубіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – шкірний висип, кропив'янка та свербіж, невідомо – мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, ангіоневротичний набряк, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку нирок і сечовивідних шляхів: невідомо – збільшення рівня креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові та зменшення рівня кліренсу креатиніну (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто – реакції в місці введення, що можуть включати біль і тромбофлебіт.

Опис окремих побічних реакцій. Цефалоспорини як клас мають властивість абсорбуватися на поверхні мембрани еритроцитів та взаємодіяти з антитілами, що може призвести до позитивного результату тесту Кумбса (який може впливати на перехресну пробу на сумісність крові) та дуже рідко до гемолітичної анемії. Транзиторне підвищення рівня

печінкових ферментів або білірубіну в сироватці крові було оборотним за своїм характером. Імовірність виникнення болю в місці внутрішньом'язового введення є більшою при застосуванні великих доз. Однак це навряд чи може бути причиною припинення лікування.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. *У разі виникнення побічних реакцій та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися через форму зворотного зв'язку веб-сайту: www.ukraine.medochemie.com*

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці. У разі крайньої необхідності готовий розчин або суспензію зберігають у холодильнику протягом 24 годин при температурі 2–8 °С.

Несумісність.

Аксетин® не слід змішувати в одному шприці з аміноглікозидними антибіотиками, pH 2,74 % розчину бікарбонату натрію для ін'єкцій істотно впливає на колір розчину, тому цей розчин не рекомендується для розведення Аксетину®. Однак у разі необхідності, якщо хворий отримує розчин бікарбонату натрію внутрішньовенно шляхом інфузії, Аксетин® можна ввести безпосередньо в трубку крапельниці.

Упаковка. По 0,750 г або 1,5 г порошку у флаконі; №1, №10, №100 (10х10): по 1, 10 або 100 флаконів з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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