

29.02.04

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8622/08.03.04	
651/27.02.04	<i>Менделова</i>

## АХЕТИНЕ

### (Cefuroxime Na)

### 1. Име на лекарствения продукт

Axetine 1.5g

### 2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон, Axetine 1.5g, съдържа като лекарствено вещество Cefuroxime sodium, еквивалентно на Cefuroxime 1.5g.

### 3. Лекарствена форма

Флаконите съдържат бял до леко жълтеникав стерилен прах за инжекционен разтвор.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към антибиотика микроорганизми, включително и преди да бъде установен причинителя:

- *инфекции на долните дихателни пътища:* включително инфектирани бронхиектазии, остър бронхит, хроничен бронхит, следоперативни гръдни инфекции, белодробен абсцес и бактериална пневмония;
- *оториноларингологични инфекции:* включително фарингит, синусит и тонзилит;
- *инфекции на пикочните пътища:* асимптоматична бактериурия, цистит и остър, или хроничен пиелонефрит;
- *инфекции на меките тъкани:* включително целулит, ~~сривидел и~~ инфектирани рани;



- *костно-ставни инфекции:* включително септичен артрит и остеомиелит;
- *акушеро-гинекологични инфекции:* тазово-възпалителна болест;
- *гонорея:* независимо с анална, генитална или орофарингеална локализация, причинена от  $\beta$ -лактамаза продуциращи или непродуциращи  $\beta$ -лактамаза щамове. Особено подходящ е, когато употребата на пеницилин не е възможна;
- *други инфекции:* включително бактериален менингит и септицемия.
- *предоперативна профилактика:* при увеличен риск от инфекция при абдоминална, сърдечна, езофагеална, ортопедична, тазова, белодробна или съдова хирургия. В случаите, когато може да се очаква инфекцията да е смесена, аеробна и анаеробна, като при гинекологична или колоректална хирургия, е подходящо да се използва в комбинация с метронидазол.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Ахетине се прилага чрез интрамускулна, бавна интраинтравенозна инжекция или чрез бавна интравенозна инфузия. За подготовка виж "Указания за употреба"

#### Общи препоръки за дозиране:

Възрастни: Повечето инфекции се повлияват от 750 mg 3 пъти дневно чрез интрамускулно или интравенозно инжектиране. При тежки инфекции, или животозасрашаващи инфекции, дозата трябва да се повиши до 1.5 g на 8 часа интравенозно. Честотата на дозиране може да се увеличи на всеки 6 часа, независимо интрамускулно или интравенозно. Общата дневна доза е от порядъка на 3-6g.

Деца (2-11 годишни): Повечето инфекции ще отговорят задоволително на дневна доза от 60 mg/kg телесно тегло / дневно, приложени на всеки 8 или 6 часа. Обичайната дневна доза е от порядъка на 30 mg - 100 mg/kg телесно тегло на ден.

Деца и кърмачета (28 ден – 23 месец): Повечето инфекции ще отговорят задоволително на дневна доза от 60 mg/kg телесно тегло / дневно, приложени като равно разделени дози на всеки 8 или 6 часа. Обичайната дневна доза е от порядъка на 30 mg - 100 mg/kg телесно тегло на ден.

Новородени (1-27 ден) или недоносени (< 36 гестационна седмица) новорождени: От 30 до 100 mg/kg дневно като равно разделени дози на всеки 12 или 8 часа (виж "Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба").



Пациенти в напреднала възраст: Не се изисква промяна на дозата само на база възраст.

Чернодробна недостатъчност: Не се изисква промяна на дозата поради чернодробно увреждане.

Бъбречна недостатъчност: Цефуроксим се екскретира чрез бъбреците и се изисква намаление на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция, с креатининов клирънс < 20 ml/min. Препоръчват се следните дози:

Креатининов клирънс 10-20 ml/min: 750 mg на всеки 12 часа

Креатининов клирънс < 10 ml/min: 750 mg на всеки 24 часа

Хемодиализа: 750 mg на всеки 24 часа и допълнително по 750 mg след всяка диализа

Продължителна перитонеална диализа: 750 mg на всеки 12 часа

Пациенти с бъбречна недостатъчност при продължителна артериовенозна хемодиализа или хемофилтрация с висок поток:

Хемофилтрация с нисък поток: 750 mg на всеки 24 часа

### Специфични препоръки за дозиране:

Гонорея: Единична доза от 1.5 mg като интрамускулна инжекция. За свеждане до минимум на болката от инжекцията се препоръчва дозата да се приложи като две инжекции с по 750 mg в различни места, например в двата хълбока.

Менингит: Cefuroxime може да се използва за монотерапия на бактериален менингит, причинен от чувствителни микроорганизми.

Възрастни: 3 g интравенозно на всеки 8 часа. Няма достатъчни данни, за да се препоръча интратекално приложение.

Деца и кърмачета: 200 до 240 mg/kg т.т. дневно интравенозно, разделени на равни дози на всеки 8 или 6 часа. След три дни или при настъпване на клинично подобрене, дозата може да се понижи до 100 mg/kg т.т. дневно.

Новородени на термина и недоносени новородени: Началната доза трябва да бъде 100 mg/kg/ т.т.дневно приложен интравенозно. След три



дни или след настъпване на клинично подобрене, дозата може да се понижи до 50 mg/kg т.т. дневно.

Предоперативна профилактика:

Обичайната доза е 1.5 g интравенозно при въвеждане в анестезия за коремни, тазови и ортопедични операции, като може да бъде допълнена с две инжекции от 750 mg интрамускулно 8 и 16 часа по-късно. При сърдечни, белодробни, езофагеални и съдови операции обичайната доза е 1.5g интравенозно при въвеждане в анестезия, продължена със 750 mg интрамускулно 3 пъти дневно за още 24-48 часа.

При пълно ставно протезиране, 1.5 g Cefuroxime прах за инжекционен разтвор, може да се смесят, както са сухи с всяка опаковка метил метакрилатен циментов полимер, преди прибавяне на течен мономер.

Тежестта на инфекцията и клиничния статус на пациента определят продължителността на лечението, което трябва да бъде удължено за 24-48 часа след като пациента стане асимптомнен или афебрилен.

Обикновено е ефективен като монотерапия, но когато е необходимо и клинично оправдано, може да бъде прилаган в комбинация с аминогликозиди или метронидазол.

#### 4.3. Противопоказания

Cefuroxime е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към някой от цефалоспориновата група антибиотици.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Предупреждения:

Въпреки, че обикновено цефалоспориновите антибиотици могат да се прилагат безопасно при пациенти, свръхчувствителни към пеницилини се съобщава за кръстосани реакции на свръхчувствителност. Пациентите с анамнеза за анафилактична реакция към пеницилини се нуждаят от специални грижи.

Високи дози цефалоспоринони трябва да се прилагат внимателно едновременно с аминогликозиди или бримкови диуретици, тъй като тези комбинации се смята, че могат засегнат неблагоприятно



бъбречната функция. Клиничният опит показва, че при употреба на препоръчаните дози не е вероятно да се появи такъв проблем.

*Предпазни мерки:*

При новородени на термина или недоносени, серумният живот на Cefuroxime може да бъде удължен три до пет пъти в сравнение с този при възрастни.

Cefuroxime се екскретира предимно през бъбреците и се изисква редукция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Забелязани са промени на бъбречните функционални проби, въпреки че те не са се оказали от клинично значение. Препоръчва се бъбречната функция да бъде мониторирана при пациенти с бъбречно увреждане като предпазна мярка.

Пациентите с менингит, причинен от *Haemophilus influenzae*, могат да страдат от забавено стерилизиране на цереброспиналната течност, което да доведе до глухота или неврологични усложнения. При пациенти, лекувани с инжекционен cefuroxime, на 18-36 час е отбелязано наличие на *H. Influenzae*, позитивни CSF култури, и при някои деца е съобщена загуба на слуха.

При пациенти с ограничен прием на натрий, трябва да се отбележи, че еквивалент на 1g cefuroxime съдържа приблизително 2.2mmol натрий.

Може да се наблюдава абсорбция на цефалоспорините към повърхността на клетъчната мембрана на червените кръвни клетки, с реакция на антитела срещу лекарствения продукт. Това може да доведе до позитивиране на Coomb's теста и много рядко до хемолитична анемия. Възможно е да се случи, за тази реакция, кръстосана реактивност с пеницилини.

Пациентите, развили диария могат да имат псевдомембранозен колит, който е съобщаван при всички широкоспектърни антибиотици. Тежестта може да е в границите от умерена до животозастрашаваща. Спирането на лекарствения продукт е обичайно задоволително за умерените случаи, по-тежките случаи изискват съответни мерки. За да се потвърди *Clostridium difficile* трябва да се използват диагностични средства и да се включи подходяща антибиотична терапия (vancomycin или metronidazole). Не трябва да се прилагат продукти, които могат да причинят фекална стаза.



При пациенти с анамнеза за стомашно-чревни заболявания, особено колит, широкоспектърните антибиотици трябва да се употребяват с внимание.

Продължителната употреба на cefuroxime може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, в случай на такава суперинфекция, трябва да се вземат подходящи мерки. По време на продължително лечение, пациентите трябва да бъдат проследявани с внимание за белези на суперинфекция.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

##### *С други лекарствени продукти:*

*Аминогликозидни антибиотици:* при съвместна употреба с cefuroxime трябва внимание, особено при високи дози, поради потенциране на нефротоксичността.

*Furosemide (и други бримкови диуретици):* при съвместна употреба трябва внимание, тъй като може да се потенцира нефротоксичността, особено при високи дози на cefuroxime.

*Probenecid:* при съвместно приложение с probenecid, екскрецията на cefuroxime се забавя, което води до повишени максимални серумни нива.

##### *Лабораторни тестове:*

*Определяне на кръвна / серумна глюкоза:* Използването на мед-редукционните тестове (Benedict, Fehling) може да доведе до леко отклонение, но не до фалшиво положителни резултати. Препоръчва се да се използват ензимни тестове за глюкозурия (глюкозооксидазен, хексокиназен).

*Определяне на креатинин:* Cefuroxime не повлиява резултатите от определянето на креатинин измерван чрез алкалния пикратен метод.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### *Бременност:*

При опити с животни не са установени никакви ембриотоксични или тератогенни ефекти, но все пак такива проучвания не винаги са показателни за поведението при човека. Няма адекватни и добре контролирани проучвания при хора, и има недостатъчни доказателства за безопасността или липсата на безопасност при хора. Ако се



предприеме употребата по време на бременност, трябва да се прави с внимание и само след внимателна оценка на възможната полза за майката срещу непознатия потенциален риск за плода.

#### ***Кърмене:***

Cefuroxime се екскретира в кърмата. Препоръчително е кърменето да бъде преустановено по време на лечение с cefuroxime.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Не е установено влияние на cefuroxime върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции не са чести, и когато се проявят са преходни или леки.

*Стомашно-чревни:* стомашно-чревен дискомфорт или дистрес, гадене, повръщане, кашави изпражнения, диария и много рядко псевдомембранозен колит (виж също “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

*Хематологични:* съобщения за намаляване концентрацията на хемоглобин, еозинофилия, левкопения и неутропения. Положителен тест на Coomb's (виж също “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”). Рядко, както и за другите цефалоспорини, се съобщава за тромбоцитопения. След интравенозно приложение има случайни съобщения за тромбофлебит на мястото на инжектиране.

*Чернодробни:* по-специално при пациенти със съществуващо вече преди употребата на cefuroxime чернодробно заболяване, се наблюдава преходно увеличение на чернодробните ензими и серумния билирубин, въпреки че не са съобщавани доказателства за чернодробно засягане.

*Имунологични:* Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с макулопапулозни и уртикариални кожни обриви, сърбеж, треска и много рядко анафилаксия. Подобно на други цефалоспорини се описва развитие на erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

*Мускулноскелетни:* Интрамускулните инжекции могат да предизвикат транзиторна болка на мястото на инжектиране.

*Бъбречни:* може да се наблюдават промени в някои биохимични проби или в бъбречната функция, които не са клинично значими.



съобщения за интерстициален нефрит, вероятно реакция на свръхчувствителност.

#### 4.9. Предозиране

*Симптоми:*

Предозирането с цефалоспоринони може да се предизвика дразнене на ЦНС и гърчове.

*Лечение:*

Няма специфичен антидот за cefuroxime. При проява на гърчове, лечението с cefuroxime трябва да се прекрати. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо, трябва да се приложи съответно антиконвулсивно лечение за гърчовете и пациента да се проследява от близо. Хемодиализата или перитонеална диализа е ефективна за понижението на серумните нива на cefuroxime.

### 5. Фармакологични данни

АТС код: J01DA 06

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Cefuroxime е бактерициден, цефалоспоринов антибиотик, който е устойчив на повечето бактериални  $\beta$ -лактамази и е активен срещу широк спектър Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии.

Cefuroxime инхибира синтезата на бактериалната клетъчната стена на активно делящите се клетки чрез свързване към един или повече пеницилин свързващи протеини. Тези протеини се свързват с бактериалната клетъчна мембрана и играят роля в синтеза на клетъчната стена. Резултатът е дефектна клетъчна стена, която е осмотично нестабилна. Хипотеза е, че цефалоспориините намаляват наличността на инхибитор на муреин хидролазата, ензим ангажиран в деленето на клетките. Ако не е инхибиран, ензимът може да разруши интегритета на клетъчната стена с резултат лезия на бактериалната клетка. Cefuroxime sodium е устойчив на повечето  $\beta$ -лактамази.

*Микробиология:*

Cefuroxime е активен срещу следните микроорганизми:





Грам-отрицателни аероби: *Bordatella pertussis*, *Enterobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp.*, включително и *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, преди това *P. morganii*, *Neisseria sp.*, включително *N. gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella sp.*, включително *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium* и *Shigella sp.*

Грам-положителни аероби: *Staphylococcus aureus*; включително и резистентни към пеницилин щамове, *Staphylococcus epidermidis* и някои щамове стрептококи - *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus mitis*, групата *viridans*.

Анаеробни организми: Щамове *Bacteroides*, въпреки че повечето от щамовете *Bacteroides fragilis* са резистентни, *Clostridium sp.*

Резистентни щамове: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Campylobacter sp.*, *Clostridium difficile*, *Legionella sp.*, *Pseudomonas sp.*, резистентни към метицилин щамове на *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Някои щамове от *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia sp.*, *Streptococcus faecalis* са също резистентни.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Максималната серумна концентрация след интрамускулно приложение на доза 750mg при здрави доброволци е 27µg / ml и се достига за около 45 минути (диапазона между 15 минути – 60 минути). Интравенозни дози от 750 mg и 1.5g водят до максимални серумни концентрации от приблизително 50µg / ml и 100 µg / ml съответно, за 15 минути. Тези дози водят до серумни концентрации, от терапевтично ниво 2 µg / ml, или повече, за около 5.3 часа и 8 часа, съответно. Интравенозното приложение на дози от 1.5 g на всеки 8 часа не води до акумулиране на cefuroxime в серума на здрави доброволци.

След интрамускулно или интравенозно приложение серумния полуживот е приблизително 80 минути.

Cefuroxime се екскретира в урината като непроменено лекарство, приблизително 50% чрез глумерулна филтрация, и 50% през бъбречните тубули, около 90% през началните 8 часа, с фактическо 100% възстановяване на 24 час. Съвместно с орален probenecid се стига до 40% редукция на бъбречната тубулна екскреция с последващо увеличение на върховите серумни нива и серумния полуживот от 30%. Малко количество cefuroxime се екскретира с жлъчката.



Като последица на начина на екскреция, високи концентрации cefuroxime могат да се достигнат в урината, доза от 750mg интрамускулно води до средни концентрации в урината от 1300 µg / ml за 8 часа. Интравенозно приложение на дози от 750mg и 1.5g дава средни нива в урината от 1150 µg / ml и 2500 µg / ml, съответно.

При нормални възрастни средното време на полуелиминиране е 1.1 часа- 1.3 часа, то е удължено при новородени до 3.5 часа- 5.6 часа, при напреднала възраст до 1.7 часа – 2.3 часа, и при бъбречно увреждане, където се изисква редукция на дозата.

Cefuroxime е приблизително 50% свързан с плазмените протеини, и плазмените концентрации се намаляват с диализа.

Cefuroxime е широко разпределен в тялото, с високи концентрации в урината, а терапевтични концентрации се достигат в костите, жлъчката, воднистата течност на окото, хрякка, синовиална течност и плеврална течност. Терапевтични концентрации се достигат в цереброспиналната течност само, ако са възпалени менингите. Cefuroxime преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Няма значими данни за предписващия, които не са отразени на друго място в КХП.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лекарственият продукт не съдържа помощни вещества.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Cefuroxime не трябва да се смесва в една спринцовка с аминогликозидни антибиотици.

### **6.3. Срок на годност**

Прах за инж./инф. р-р: 2 години.



След разтваряне, полученият разтвор (или суспензия): Ако се спазва добрата клинична и фармацевтична практика, прясно приготвените разтвори или суспенсии трябва да се използват веднага. Ако е необходимо, разтворът / суспензията е стабилен 24 часа, съхраняван в хладилник (2 - 8°C).

#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Съхранява се на сухо, защитено от светлина място, при температура под 25°C. Прясно приготвените разтвори или суспенсии трябва да се използват веднага. Ако е необходимо, разтворът / суспензията е стабилен 24 часа, съхраняван в хладилник (2 - 8°C).

#### **6.5. Данни за опаковката**

Ахетине 1.5g се доставя в прозрачни, тип I стъклени флакони, с номинален капацитет 15ml, с 20 mm сива хролбутилова гумена запушалка и алуминиева капачка, в картонена кутия с листовка. Кртонената кутия съдържа 100 броя флакони.

#### **6.6. Указания за употреба**

Приготвяне на разтвор за интравенозно приложение: Към флакона от 15ml (1.5g) се прибавят вода за инжекции и се разклаща добре, докато се получи бистър жълтеникъв разтвор. За бавна интравенозна инфузия флаконът от 1.5g, след разтваряне, трябва допълнително да бъде разреден чрез добавяне на 50 ml подходяща инфузионна течност. Крайният разтвор трябва да се влее за около 30 минути.

Разтварянето трябва да се проведе при подходящи асептични предпазни мерки. След разтваряне разтвора / суспензията трябва визуално да се проверят за чужди тела, и ако се намерят, да бъдат изхвърлени.

Препоръчително е, приготвените разтвор / суспензия да се използват веднага след приготвяне. Ако това не е възможно, продуктът може да се съхранява за 24 часа на 2 - 8°C

Флаконите Ахетине 1.5g са само за еднократна употреба, и всяко останало количество разтвор / суспензия трябва да бъдат изхвърлени.

### **7. Притежател на разрешението за употреба**

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

### **8. Регистрационен №**



**9. Дата на първо разрешение за употреба**

**8. Последна редакция на текста**

Май 2001

**Вносител и дистрибутор за България:**

**“МЕДОФАРМА” ЕООД** гр. София – 1113,  
ул. “Фр. Жолио-Кюри” No 20, ет. 10, офиси 1009, 1008, 1007  
тел./факс: 963-25-52, 6399-4378; тел.: 6399-4379, 6399-4377

