

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axetine 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Axetine 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

INN. *Cefuroximum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Axetine 250 mg: valge, kaksikkumer kapslikujuline tablett diameetriga 8x14 mm, ühel küljel on poolitusjoon,.

Axetine 500 mg: valge, kaksikkumer kapslikujuline tablett diameetriga 9x19 mm, ühel küljel on poolitusjoon,.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefuroksiimile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

otiit, sinusiit, kroonilise bronhiidi ägenemine, pneumoonia, kuseteede infektsioon, naha ja pehmete kudede infektsioon, puukborrelioosi varane staadium.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tsefuroksiimi tabletid on õhukese polümeerikattega ning seetõttu ei tohi neid närida.

Tavaline ravikuuri pikkus on 7 päeva (varieerudes 5...10 päevani). *Streptococcus pyogenes*'e poolt tekitatud farüngotonsilliidi puhul on ravi kestus vähemalt 10 päeva. Buukborrelioosi varase staadiumi ravi peaks kestma 20 päeva. Optimaalse imendumise tagamiseks tuleb Axetine tablette võtta vahetult pärast sööki.

Annus sõltub infektsiooni raskusest. Raskete infektsioonide korral on soovitatav kasutada parenteraalseid ravimvorme. Kui see on õigustatud, võib parenteraalse tsefuroksiimnaatriumiga alustatud kopsupõletiku või kroonilise bronhiidi ägenemise ravi jätkata tsefuroksiimaksetiiliga.

Tablettide annustamise skeem:

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed	Annustamine
ülemiste hingamisteede infektsioonid	250(...500) mg kaks korda päevas
alumiste hingamisteede infektsioonid	500 mg kaks korda päevas
alumiste kuseteede mittekomplitseeritud infektsioonid	125 – 250 mg kaks korda päevas
naha ja pehmete kudede infektsioonid	250 – 500 mg kaks korda päevas

puukborrelioosi (Lyme'i tõbi) varajane staadium	500 mg kaks korda päevas 20 päeva jooksul
5...12-aastased lapsed	
Ülaltoodud näidustused, kui need esinevad lastel	125...250 mg kaks korda päevas
Äge keskkõrvapõletik	250 mg kaks korda päevas

Alla 5-aastased lapsed:

Axetine tabletid ei sobi alla 5-aastastele lastele. Sellele patsientide vanusegrupile on soovitatav suukaudse suspensiooni kasutamine. Kogemused alla 3 kuu vanuste laste ravis puuduvad.

Annustamine neerufunktsiooni häire korral, dialüüsi saavatele patsientidele ja eakatele:

Neerufunktsiooni häirega ja eakate patsientide ravimisel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid ööpäevane annus ei tohiks ületada 1 grammi. Neerufunktsioonihäirega patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on alla 20 ml/min, tuleb Axetine tablette annustada ettevaatusega. Hemodialüüsi saavatel patsientidel on iga dialüüsiseansi lõppedes vajalik ühekordse täiendava tsefuroksiimaksetiili annuse manustamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tsefuroksiimi, teiste tsefalosporiinide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes. Varasem äge ja/või raske ülitundlikkusreaktsioon penitsilliini või mõne teise beetalaktaamrühma ravimi suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui tsefuroksiimaksetiili manustamise järgselt tekib patsiendil ülitundlikkusreaktsioon, tuleks ravi viivitamatult katkestada ja määrata patsiendi seisundile vastav ravi. Eriline ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on esinenud allergilisi reaktsioone penitsilliinide või teiste beeta-laktaamide suhtes.

Sarnaselt teistele laia toimespektriga antibiootikumidele, võib ka tsefuroksiimaksetiili pikaajalisel kasutamisel tekkida tsefuroksiimaksetiilile resistentsete mikroorganismide (nt *Candida spp*, enterokokkide, *Clostridium difficile*) ülekasv, mistõttu võib vajalikuks osutuda ka ravi katkestamine.

Patsientidel, kellel tekib tsefuroksiimaksetiili kasutamise ajal või pärast seda raske kõhulahtisus, tuleb arvestada ka potentsiaalselt eluohtliku pseudomembranoosse koliidi võimalusega. Sellisel juhul tuleb tsefuroksiimaksetiili kasutamine katkestada ja rakendada adekvaatset ravi. Soolte peristaltikat pärssivad ravimid on vastunäidustatud (vt lõik 4.8)

Puukborrelioosi 20-päevase ravi korral võib kõhulahtisuse esinemissagedus olla tavalisest suurem.

Tsefuroksiimaksetiili pikaajalisel kasutamisel võib tekkida tsefuroksiimaksetiilile resistentseid patogeene. Seetõttu on äärmiselt oluline ravitavate patsientide hoolikas jälgimine. Kui ravi käigus tekib superinfektsioon, tuleb rakendada asjakohaseid meetmeid (vt lõik 4.8).

Raskete seedetraktihäiretega patsientidel, kellel esinevad oksendamine ja kõhulahtisus, ei soovitata tsefuroksiimaksetiili kasutada, kuna sellistes situatsioonides ei pruugi ravim seedetraktist piisaval määral imenduda. Neil juhtudel tuleks kaaluda tsefuroksiimi parenteraalselt manustatavate ravimvormide kasutamist.

Tsefuroksiimaksetiili kasutamisel puukborrelioosi raviks on täheldatud Jarisch-Herxheimeri reaktsiooni esinemist. See reaktsioon on tingitud otseselt tsefuroksiimaksetiili bakteritsiidsest toimest haigustekitaja spiroheet *Borrelia burgdorferi* vastu. Patsiente tuleb sellise reaktsiooni võimalikkusest

informeerida ning teavitada, et tegemist on puukborrelioosi antibiootikumravi puhul sageli tekkiva ja enamasti iseenesest mööduva nähtusega.

Mao pH-d alandavate ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Tsefuroksiimaksetiili kasutamise kohta alla 3 kuu vanustel lastel kogemused puuduvad. Puukborrelioosi algstaadiumi ravis on kogemusi ainult üle 12-aastaste laste ja täiskasvanutega.

Eriline ettevaatus on vajalik fenüülketonuuria korral, kuna tableti kate sisaldab aspartaami.

Tsefuroksiimaksetiilravi saavatel patsientidel on vere ja plasma glükoositaseme määramiseks soovitatav kasutada glükoosoksüdaasil või heksokinaasil põhinevaid meetodeid. Tsefuroksiim ei mõjuta kreatiniini määramiseks kasutatavat aluselise pikraadi meetodit (vt lõik 4.5).

Tsefuroksiimnaatriumi kasutamisel on mõnedel lastel esinenud kerget kuni mõõdukat kuulmislangust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui tsefuroksiimaksetiili kasutatakse samaaegselt mao pH –d alandavate ravimitega, väheneb tsefuroksiimaksetiili biosaadavus. Seetõttu on soovitatav sellist kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4).

Kuna bakteriostaatilised ravimid võivad segada tsefalosporiinide bakteritsiidset toimet, on soovitatav tsefuroksiimaksetiili mitte kombineerida tetratsükliinide, makroliidide või klooramfenikooliga. Kui samaaegselt tsefuroksiimaksetiiliga kasutatakse probenetsiidi, võib kujuneda tavalisest kõrgem ja kestvam tsefuroksiimaksetiili kontsentratsioon vereseerumis ja sapis.

Tsefuroksiim võib segada uriini glükoosisisalduse määramist, kui selleks kasutatakse vaske sisaldavaid reaktiive (Benedict'i või Fehling'i reaktiivi, Clinitest'i). Vere või plasma glükoositaseme määramiseks tsefuroksiimaksetiili saavatel patsientidel on soovitatav kasutada glükoosoksüdaasil või heksokinaasil põhinevaid meetodeid (vt lõik 4.4).

Tsefuroksiimaksetiili kasutamisel võib Coombs'i test anda valepositiivseid vastuseid. See võib mõjutada enne vereülekannet teostatavaid ristuva sobivuse teste (vt lõik 4.8).

Tsefalosporiinantibiootikume suurtes annustes peab kasutama ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi tugevatoimeliste diureetikumide, aminoglükosiidide või amfoteritsiiniga, kuna need kombinatsioonid suurendavad nefrotoksilisuse riski.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsefuroksiimaksetiili võimalike kahjulike toimete hindamiseks raseduse ajal on andmeid liiga vähe. Seni ei ole loomkatsetes täheldatud kahjulikke toimeid. Tsefuroksiim läbib platsentaarbarjääri. Tsefuroksiimaksetiili ei tohiks raseduse ajal kasutada, v.a juhul, kui arsti hinnangul on selline ravi vältimatu.

Imetamine

Tsefuroksiim eritub väikeses koguses inimese rinnapiima. Seetõttu peavad tsefuroksiimaksetiili saavad naised rinnaga toitmist vältima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsefuroksiimaksetiili toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\,000$)

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: Pseudomembranoosne koliit.

Sarnaselt teistele antibiootikumidele võib ka tsefuroksiimaksetiil pikaajaline kasutamine viia resistentsete mikroobide, nt *Candida spp.*, enterokokkide ja *Clostridium difficile* poolt põhjustatud sekundaarsete superinfektsioonide tekkele (vt lõik 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: Hemoglobiini kontsentratsiooni langus, eosinofiilia, leukopeenia, neutropeenid ja trombotsütopeenid

Väga harv: Hemolüütiline aneemia

Immuunsüsteemi häired

Sage: Jarisch-Herxheimeri reaktsioon, kui tsefuroksiimaksetiili on kasutatud puukborreliosi raviks (vt lõik 4.4)

Harv: Seerumtõbi

Väga harv: Anafülaksia

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Peavalu, pearinglus

Väga harv: Rahutus, närvilisus, segasus

Seedetrakti häired

Sage: Kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Kõhulahtisuse esinemissagedus sõltub manustatavast annusest ning võib tablettide kasutamisel tõusta kuni 10%. Kui tablette kasutatakse pikaajaliselt, 20-päevaseks ravikuuriks puukborrelioosi varases staadiumis, võib esinemissagedus olla veelgi suurem (ligikaudu 13%).

Maksa ja sapiteede häired

Harv: Maksaensüümide (AST, ALT ja LDH) aktiivsuse tõus ja seerumi bilirubiinitaseme ajutine tõus

Väga harv: Ikterus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Nahalööbed, nõgestõbi, sügelus

Väga harv: Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs

Neerude ja kuseteede häired

Sage: Seerumi kreatiniini- ja ureataseme tõus, eeskätt halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel

Aeg-ajalt: Äge interstitsiaalne nefriit

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: Palavik

Uuringud

Tsefuroksiimaksetiili kasutamisel võib Coombs'i test anda valepositiivseid vastuseid. See võib mõjutada enne vereülekannet teostatavaid ristuva sobivuse teste (vt lõik 4.5).

4.9 Üleannustamine

Tsefalosporiinide üleannustamine võib põhjustada krampe. Tsefuroksiimi üleannustamise korral on võimalik ravimi kontsentratsiooni vereseerumis vähendada hemodialüüsi ja peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tsefalosporiinid ja nendesarnased ained
ATC-kood: J01DA06

Toimemehhanism

Tsefuroksiimaksetiili *in vivo* bakteritsiidne toime tuleneb tema eellase tsefuroksiimi vastavast toimest. Kõik tsefalosporiinid (beeta-laktaamantibiootikumid) inhibeerivad rakuseina sünteesi ning on peptidoglükaani sünteesi selektiivsed inhibiitorid. Ravimi toime esialgne mehhanism seisneb ravimi seondumises rakuseina vastava retseptoriga, mida nimetatakse penitsilliini siduvaks valguks. Pärast beeta-laktaamantibiootikumi seondumist selle retseptoriga, inhibeeritakse transpeptidatsiooni reaktsioon ning peptidoglükaani süntees seiskub. Lõpptulemuseks on bakteriraku lüüsumine.

Resistentsuse mehhanismid

Bakterite resistentsus tsefuroksiimi suhtes võib olla tingitud ühest või mitmest alljärgnevast resistentsuse mehhanismist:

- Hüdroolüüs beeta-laktamaaside poolt. Tsefuroksiim hüdroolüüsitakse teatud laia toimespektriga beeta-laktamaaside (ESBL) poolt ja kromosoomide kaudu edasikantava ensüümi (AmpC) poolt, mis võivad olla indutseeritud või stabiilselt indutseeritud repressori deaktivatsiooni kaudu teatud aeroobsetes gramnegatiivsetes bakteriliikides
- Penitsilliini siduva valgu afiinsuse vähenemine tsefuroksiimi suhtes
- Välismembraani impermeaabelsus gramnegatiivsetel mikroorganismidel, mistõttu on takistatud tsefuroksiimi jõudmine penitsilliini siduva valguni
- Ravimi väljapumpamine bakterirakust

Metitsilliinresistentsed stafülokokid (MRS) on resistentsed kõigi tänapäeval saadaolevate beetalaktaamantibiootikumide, sh ka tsefuroksiimi suhtes.

Penitsilliin-resistentne *Streptococcus pneumoniae* omab ristuvat resistentsust ka tsefalosporiinide (sh tsefuroksiimi) suhtes muutuse tõttu penitsilliini siduvas valgus.

Beeta-laktamaasnegatiivsed, ampitsilliin-resistentsed (BLNAR) *H. influenzae* tüved loetakse tsefuroksiimile resistentseks sõltumata nende näivast *in vitro* tundlikkusest.

Enterobacteriaceae tüved, eeskätt *Klebsiella spp.* ja *Escherichia coli*, mis produtseerivad ESBL-e (laia toimespektriga beeta-laktamaase), võivad hoolimata näivast *in vitro* tundlikkusest olla tsefalosporiinidele kliiniliselt resistentsed ning seetõttu tuleb need tüved lugeda resistentseteks.

Murdepunktid:

Vastavalt Rahvuslikule Kliinilis-Laboratoorsete Standardite Komiteele (NCCLS - *National Committee on Clinical Laboratory Standards*) defineeriti 2001. aastal tsefuroksiimaksetiili jaoks tundlikkuseresistentsuse piirid järgmiselt:

- *Enterobacteriaceae*: ≤ 4 mikrogrammi/ml tundlik, ≥ 32 mikrogrammi/ml resistentne
- *Staphylococcus spp.*: ≤ 4 mikrogrammi/ml tundlik, ≥ 32 mikrogrammi/ml resistentne
- *Haemophilus spp.*: ≤ 4 mikrogrammi/ml tundlik; ≥ 16 mikrogrammi/ml resistentne
- *Streptococcus pneumoniae*: ≤ 1 mikrogrammi/ml tundlik, ≥ 4 mikrogrammi/ml resistentne
- *Streptococcus spp.*, v.a *S. pneumoniae*:

Penitsilliinile tundlikud (MIC₉₀ $\leq 0,12$ mikrogrammi/ml) streptokokkide tüved võib lugeda tundlikuks ka tsefuroksiimi suhtes.

Tundlikkus:

Resistentsuse esinemine konkreetse liigi osas võib varieeruda sõltuvalt geograafilisest asendist ja ajast ning seetõttu tuleks juhinduda kohalikest resistentsust käsitlevatest andmetest, seda eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleks kasutada eksperdi arvamust, kui kohalikul tasandil esineb resistentsust vähemalt mõnede infektsioonitüüpide puhul sellisel määral, et ravimi kasulikkus on küsitav.

<u>Tavaliselt tundlikud mikroobiliigid</u>
<u>Grampositiivsed aeroobid</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-tundlik) Koagulaas-negatiivsed stafülokokid (metitsilliin-tundlikud) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid</u>
<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella species</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus rettgeri</i>
<u>Anaeroobid</u>
<i>Peptococcus</i> liigid <i>Peptostreptococcus</i> liigid
<u>Muud mikroorganismid:</u>
<i>Borrelia burgdorferi.</i>
<u>Mikroorganismid, mille puhul võib esineda resistentsuse probleem</u>
<i>Acinetobacter</i> liigid <i>Citrobacter</i> liigid <i>Enterobacter</i> liigid <i>Morganella morganii</i>
<u>Resistentsed</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i> Enterokokid <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas species</i> <i>Serratia</i> liigid

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine. Suukaudse manustamise järgselt imendub tsefuroksiimaksetiil seedetraktist kiiresti ning hüdrolüüsib soole limaskestas ja veres kiiresti, mille tulemusel vabaneb süsteemsesse vereringesse aktiivne toimeaine tsefuroksiim. Optimaalne imendumine (50...60%) saavutatakse siis, kui tsefuroksiimi manustatakse vahetult pärast sööki. Sellistel tingimustel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 2...3 tunni jooksul.

Jaotumine. Tsefuroksiim jaotub organismis laialdaselt, sh ka pleuraõõne vedelikku, rögasse, luudesse, sünoviaalvedelikku ning klaaskeha vedelikku; kuid kesknärvisüsteemis saavutab ravim terapeutilise kontsentratsiooni ainult siis, kui ajukelmed on põletikulised. Ligikaudu 50% vereringes olevast tsefuroksiimist on seondunud vereplasma valkudega. Ravim läbib platsentaarbarjääri ning eritub rinnapiima.

Metabolism. Tsefuroksiim ei metaboliseeru.

Eliminatsioon. Suurem osa tsefuroksiimist eritub muutumatul kujul. Ligikaudu 50% ulatuses eritub ravim tubulaarsekretsiooni teel ja 50% ulatuses glomerulaarfiltratsiooni teel 24 tunni jooksul, seejuures eritub suurem osa ravimist 6 tunni jooksul, mille tulemusel kujunevad uriinis kõrged ravimikontsentratsioonid. Väikeses koguses eritub tsefuroksiim ka sapiga. Probenetsiid konkureerib tsefuroksiimiga neerutorukestes, mistõttu tsefuroksiimi kontsentratsioon vereplasmas kujuneb kõrgemaks ning kõrged väärtused püsivad kauem. Ravimi poolväärtusaeg seerumis jääb vahemikku 60...90 minutit; neerukahjustusega patsientidel ning vastsündinutel on see pikem. Dialüüsi käigus ravimi kontsentratsioon langeb.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniliste uuringute käigus täheldati toimeid katseloomadele selliste annuste korral, mis ületasid tunduvalt inimestel kasutatavaid maksimaalseid annuseid, mistõttu on nende tähtsus tsefuroksiimaksetiili kliinisel kasutamisel äärmiselt väheoluline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos 105
Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlaurüülsulfaat
Taimne õli, hüdrogeenitud
Hüpromelloos
Propüleenglükool
Titaandioksiid
Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Axetine õhukese polümeerikattega tabletid 250 ja 500 mg on pakendatud valgesse läbipaistmatusse Al/PVC/PVDC või Al/Al blistritesse

Pakendi suurus:

250 mg:

Blistris on 10 tabletti.

500 mg:

Blistris on 10, 14 või 50 tabletti

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol

Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

250 mg: 785112

500 mg: 785012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2012