Склад

діюча речовина: цефуроксим;

1 таблетка містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 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: білі, у вигляді капсули двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з двох боків, діаметром ядра 9х19 мм.

Фармакотерапевтична група

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

Фармакодинаміка

Механізм дії

Цефуроксиму аксетил гідролізується ферментами естерази до активного антибіотика цефуроксиму. Цефуроксим пригнічує синтез клітинної оболонки мікроорганізмів шляхом прикріплення до пеніцилінзв’язуючих білків (ПЗБ). Це призводить до переривання біосинтезу клітинної стінки (пептидоглікану), що спричиняє лізис і загибель бактеріальних клітин.

Механізм резистентності

Резистентність до цефуроксиму може бути пов’язана з одним або декількома із таких процесів:

- гідроліз бета-лактамаз, у тому числі (але не тільки) за допомогою розширеного спектра бета-лактамаз (ESBLs) і AmpC ферментів, 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 резистентності 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 аксетилу

Граничні мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) цефуроксиму, значення яких ґрунтується на визначенні бактеріального росту відповідно до стандартів Європейського комітету з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST), надано в таблиці нижче:

Бактерії	**МІК (мг/мл)**	
	чутливі	**нечутливі**
Enterobacteriaceae1,2	≤ 8	> 8
Staphylococcus spp.	Примітка3	Примітка3
Streptococcus A, B, C і G	Примітка4	Примітка4
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	> 0,5
Moraxella catarrhalis	≤ 0,125	> 4
Haemophilus influenzae	≤ 0,125	> 1
Невидові, пов’язані з граничними значеннями1	НД5	НД5

1Граничні концентрації цефалоспоринів для Enterobacteriaceae проявляють усі клінічно важливі механізми резистентності (включаючи ESBL і опосередковані AmpC плазміди). Деякі штами, які продукують бета-лактамази, є чутливими або мають проміжну чутливість до цефалоспоринів 3-го або 4-го покоління з цими граничними концентраціями і мають бути представлені, як визначено, тобто наявність або відсутність ESBL сама по собі не впливає на категоризацію чутливості. У багатьох регіонах виявлення та характеристика ESBL рекомендується або є обов’язковою з метою боротьби з інфекцією.

2Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (цистит) (див. розділ «Показання»).

3Чутливість стафілококів до цефалоспоринів витікає з чутливості до метициліну за винятком цефтазидиму, цефіксиму і цефтибутену, які не мають граничних концентрацій і їх не слід використовувати для лікування стафілококової інфекції.

4Бета-лактамна чутливість бета-гемолітичних стрептококів групи A, B, C і G витікає із чутливості до пеніциліну.

5Недостатньо даних, які підтверджують, що зазначені штами є хорошою мішенню для терапії препаратом. МІК з уточненнями, але без віднесення до чутливих чи нечутливих мікроорганізмів.

Мікробіологічна чутливість

Набута резистентність до антибіотика відрізняється у різних регіонах та з часом, а для окремих штамів може відрізнятися суттєво. При необхідності бажано звернутися до місцевих даних з чутливості до антибіотика, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Цефуроксим зазвичай має високу 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, для яких набута резисентність 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

Абсорбція

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 (2,9 мкг/мл для дози 125 мг, 4,4 мкг/мл для дози 250 мг, 7,7 мкг/мл для дози 500 мг і 13,6 мкг/мл для дози 1000 мг) спостерігається приблизно через 2-3 години після прийому препарату з їжею. Швидкість абсорбції цефуроксиму при прийомі у вигляді суспензії зменшується порівняно з таким при прийомі у вигляді таблеток, що призводить згодом до більш низьких максимальних рівнів у сироваці крові і зниження

системної біодоступності (на 4-17 % менше). Суспензія для перорального застосування цефуроксиму аксетилу не є біоеквівалентною до таблеток цефуроксиму аксетилу, що було показано у дослідженні з участю здорових дорослих добровольців, і, отже, не є взаємозамінною з розрахунку міліграм на міліграм. Фармакокінетика цефуроксиму лінійна в інтервалі доз від 125 до 1000 мг при пероральному застосуванні. Накопичення цефуроксиму не відбулося після повторних пероральних доз від 250 до 500 мг.

Розподіл

Рівень зв’язування з білками – 33-50 % залежно від методики визначення. Після застосування таблеток цефуроксиму аксетилу одноразово у дозі 500 мг у 12 здорових добровольців уявний об’єм розподілу становив 50 л (CV %=28 %). Концентрація цефуроксиму, що перевищує МІК для більшості розповсюджених патогенних мікроорганізмів, досягається у тканинах мигдаликів, носових пазух, слизовій оболонці бронхів, кістках, плевральній рідині, суглобовій рідині, синовіальній рідині, міжклітинній рідині, жовчі, мокротинні і водянистій волозі камери ока. Цефуроксим проникає крізь гематоенцефалічний бар’єр при запаленні мозкових оболонок.

Біотрансформація

Цефуроксим не метаболізується.

Виведення

Період напіврозпаду в сироватці крові становить від 1 до 1,5 години. Цефуроксим виводиться шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Нирковий кліренс становить від 125 до 148 мл/хв/1,73 м2.

Особливі групи пацієнтів

Стать

Не було виявлено відмінностей у фармакокінетиці цефуроксиму у чоловіків і жінок.

Пацієнти літнього віку

Ніяких особливих запобіжних заходів не потрібно при застосуванні препарату пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок у дозуванні до максимального рівня 1 г на добу. Пацієнти літнього віку, більш імовірно, мають знижену функцію нирок. Таким чином, дозу потрібно бути скоригувати відповідно до функції нирок у таких пацієнтів.

Діти

У дітей віком від 3 місяців фармакокінетика цефуроксиму є такою ж, як у дорослих.

Немає наявних даних клінічних випробувань щодо застосування цефуроксиму аксетилу дітям віком до 3 місяців.

Ниркова недостатність

Безпека та ефективність цефуроксиму аксетилу для пацієнтів з нирковою недостатністю не встановлена. Цефуроксим в основному виводиться нирками. Тому, як і у разі застосування усіх аналогічних антибіотиків, пацієнтам з порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну <30 мл/хв) рекомендується зменшити дозу цефуроксиму, щоб компенсувати повільнішу екскрецію. Цефуроксим ефективно виводиться шляхом діалізу.

Печінкова недостатність

Немає наявних даних щодо пацієнтів з порушенням функції печінки. Оскільки цефуроксим переважно виводиться нирками, наявність печінкової недостатності, як очікується, не впливає на фармакокінетику цефуроксиму.

Фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія

Для цефалоспоринів найважливіший фармакокінетичний-фармакодинамічний індекс, що корелює з *in vivo* ефективністю, показав, що відсоток інтервалу дозування (% T), не зв’язаний концентрацією, залишається вище рівня МІК цефуроксиму для окремих штамів (тобто % T> МІК).

Показання

Лікування інфекцій, що зазначені нижче:

- 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.

Цефуроксиму аксетил виводиться шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Одночасне застосування з пробенецидом не рекомендоване, оскільки при цьому значно збільшується максимальна концентрація, площа під кривою концентрація-час у сироватці крові і напівперіод виведення цефуроксиму.

Одночасне застосування з пероральними антикоагулянтами може призвести до збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС).

Особливості застосування

Реакції гіперчутливості

З особливою обережністю призначати препарат пацієнтам, у яких були алергічні реакції на пеніциліни або інші бета-лактамні антибіотики, оскільки існує ризик появи перехресної чутливості. Як і при застосуванні усіх бета-лактамних протимікробних лікарських засобів, повідомляли про серйозні, іноді летальні реакції підвищеної чутливості. 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.

Реакція Яриша–Герксгеймера

Під час лікування цефуроксиму аксетилом хвороби Лайма спостерігалася реакція Яриша–Герксгеймера, яка виникала безпосередньо 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

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 (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні антибіотиків широкого спектра дії 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 застосування цефуроксиму (див. розділ «Побічні реакції»). Слід припинити терапію цефуроксимом і застосувати специфічне лікування *Clostridium difficile.* Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, не слід застосовувати (див. розділ «Побічні реакції»).

Впливання на діагностичні тести

Позитивний тест Кумбса, пов’язаний із застосуванням цефуроксиму, може впливати на перехресну пробу на сумісність крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Оскільки при фероціанідному тесті можливий псевдонегативний результат, для визначення рівня глюкози у крові/плазмі пацієнтам, які лікуються цефуроксиму аксетилом, рекомендується використовувати глюкозооксидазну або гексокіназну методику.

Таблетки Аксетину містять пропіленгліколь, який може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму вагітним жінкам. Експериментальних доказів ембріопатичної або тератогенної дії цефуроксиму аксетилу немає, але слід призначати його вагітним жінкам тільки у разі, 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 чи 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 призначати під час 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.

Спосіб застосування та дози

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

Дозування препарату для дорослих та дітей залежно від інфекцій наведено у таблиці нижче.

Таблиця 2. Дорослі та діти (≥ 40 кг)

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

Аксетин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг і 500 мг не призначений для лікування дітей з масою тіла до 40 кг. Таблетки цефуроксиму аксетилу не є біоеквівалентними до суспензії для перорального застосування цефуроксиму аксетилу, отже, ці препарати не є взаємозамінними з розрахунку міліграм на міліграм.

Хворі з нирковою недостатністю

Безпека та ефективність цефуроксиму аксетилу для пацієнтів з нирковою недостатністю не встановлені. Цефуроксим виводиться головним чином нирками. У пацієнтів із вираженим порушенням функції нирок рекомендується зменшити дозу цефуроксиму, щоб компенсувати його повільнішу екскрецію. Цефуроксим ефективно виводиться шляхом діалізу.

Таблиця 3. Рекомендоване дозування препарату Аксетин при нирковій недостатності

Кліренс креатиніну	**T1/2 (години)**	**Рекомендоване дозування**
≥ 30 мл/хв/1,73 м2	1,4-2,4	Корегування дози не потрібне (застосовувати стандартну дозу від 250 мг до 500 мг 2 рази на добу)
10-29 мл/хв/1,73 м2	4,6	Стандартна індивідуальна доза кожні 24 години
<10 мл/хв/1,73 м2	16,8	Стандартна індивідуальна доза кожні 48 годин
Упродовж гемодіалізу	2-4	Одну додаткову стандартну дозу слід застосовувати після кожного діалізу

Хворі з печінковою недостатністю

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

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Для кращого засвоєння препарат рекомендується приймати після їди.

Таблетки Аксетину не можна подрібнювати, тому їх не слід призначати пацієнтам, які не можуть їх проковтувати. Дітям рекомендується призначати цефуроксим аксетил у формі суспензії.

Діти

Препарат не призначений для лікування дітей з масою тіла до 40 кг.

Передозування

Передозування цефалоспоринами може спричинити 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

Найбільш поширеними побічними реакціями є надмірний ріст *Candida,* еозинофілія, головний біль, запаморочення, шлунково-кишкові розлади і короткочасне підвищення активності печінкових ферментів.

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), невідомо (не можна встановити з наявних даних).

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).

Невідомо: гемолітична анемія.

З боку імунної системи

Невідомо: реакції гіперчутливості, що включають шкірний висип, кропив’янку та свербіж, медикаментозну гарячку; сироваткова хвороба, анафілаксія, реакція Яриша–Гексгеймера.

З боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

З боку травного тракту

Часто: діарея, нудота, біль у животі.

Нечасто: блювання.

Невідомо: псевдомембранозний коліт.

З боку гепатобіліарної системи

Часто: транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів.

Невідомо: жовтяниця (головним чином холестатична), гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Нечасто: шкірні висипання.

Невідомо: поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (екзантематозний некроліз) (див. реакції з боку імунної системи), ангіоневротичний набряк.

Окремі побічні реакції

Цефалоспорини як клас мають властивість абсорбувати на поверхні мембрани еритроцити та взаємодіяти з антитілами, що може призвести до позитивної проби Кумбса (вплив на визначення сумісності крові) та дуже рідко – до гемолітичної анемії. Транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів має

зазвичай оборотний характер.

Діти.

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

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. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у стрипі, по 1 стрипу в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Медокемі ЛТД (Завод C)/Medochemie LTD (Factory C).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

2, Міхаел Ераклеос Стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, 4101 Ажиос Атанасіос, Лімассол, Кіпр/2, Michael Erakleous Street, Agios Athanassios Industrial Area, 4101 Agios Athanassios, Limassol, Cyprus.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.