

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xorimax 125 mg potahované tablety

Xorimax 250 mg potahované tablety

Xorimax 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Xorimax 125 mg obsahuje cefuroximum axetili 150,36 mg, což odpovídá cefuroximum 125 mg.

Jedna potahovaná tableta přípravku Xorimax 250 mg obsahuje cefuroximum axetili 300,72 mg, což odpovídá cefuroximum 250 mg.

Jedna potahovaná tableta přípravku Xorimax 500 mg obsahuje cefuroximum axetili 601,44 mg, což odpovídá cefuroximum 500 mg.

Pomocné látky: aspartam (E951) 0,2 mg (Xorimax 125 mg)

Pomocné látky: aspartam (E951) 0,3 mg (Xorimax 250 mg)

Pomocné látky: aspartam (E951) 0,4 mg (Xorimax 500 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Xorimax 125 mg: bílé až slabě nažloutlé, oválné, bikonvexní potahované tablety

Xorimax 250 mg: bílé až slabě nažloutlé, oválné, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách

Xorimax 500 mg: bílé až slabě nažloutlé, oválné, bikonvexní potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cefuroxim-axetil je indikován pro léčbu následujících mírných až středně závažných infekcí, způsobených mikroorganismy citlivými na cefuroxim, např.:

- Infekce horních cest dýchacích: akutní otitis media, sinusitida, tonzilitida a faryngitida
- Akutní bronchitida, akutní exacerbace chronické bronchitidy
- Nekomplikované infekce dolních močových cest: cystitida
- Infekce kůže a měkkých tkání: furunkulóza, pyodermie a impetigo
- Léčba časných stádií Lymeské boreliózy (stadium I) a následná prevence pozdních komplikací u dospělých a dětí nad 12 let

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tablety přípravku Xorimax mají ochrannou potahovou vrstvu pro zakrytí chuti; proto se nemají žvýkat.

Obvyklá délka léčby je 7 dní (od 5 do 10 dnů). V případě faryngotonzilitidy vyvolané *Streptococcus pyogenes* je indikována délka léčby 10 dní. Léčba časných stádií Lymeské boreliózy má trvat 20 dní. Pro dosažení optimální absorpce je vhodné užívat tablety cefuroximu krátce po jídle.

Dávkování se řídí závažností infekce. Při závažných infekcích se doporučuje podávat parenterální formy cefuroximu. Je-li to vhodné, při léčbě pneumonie a akutních exacerbací chronické bronchitidy je cefuroxim-axetil účinný po úvodní parenterální léčbě sodnou solí cefuroximu.

Dávkovací schéma pro tablety:

Dospělí a děti starší 12 let	Dávkování
Infekce horních cest dýchacích	250 (až 500) mg dvakrát denně
Infekce dolních cest dýchacích	500 mg dvakrát denně
Nekomplikované infekce dolních močových cest	125 – 250 mg dvakrát denně
Infekce kůže a měkkých tkání	250 – 500 mg dvakrát denně
Časné stádium Lymeské boreliózy	500 mg dvakrát denně po dobu 20 dnů
Nekomplikovaná gonorea	Jednorázová dávka 1000 mg, možno přidat 1000 mg probenecidu p.o.

Děti od 5 do 12 let	Dávkování
Výše uvedené indikace, pokud jsou relevantní pro tuto věkovou skupinu	125 – 250 mg dvakrát denně
Akutní otitis media	250 mg dvakrát denně

Děti mladší 5 let:

Tablety cefuroxim-axetilu nejsou vhodné pro děti do 5 let. Pro pacienty této věkové skupiny je vhodná orální suspenze. U dětí do 3 měsíců nejsou s podáváním cefuroxim-axetilu žádné zkušenosti.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin, u dialyzovaných pacientů a u starších pacientů:

Pokud denní dávka nepřesáhne 1 gram, nejsou u pacientů s poruchou funkce ledvin a u starších pacientů nutná žádná zvláštní opatření. U pacientů s vážnější poruchou ledvinné funkce a clearance kreatininu pod 20 ml/min je třeba při dávkování cefuroxim-axetilu zvýšené opatrnosti. Hemodialyzovaným pacientům je třeba podat doplňkovou dávku cefuroximu po každé dialýze.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na cefuroxim, na jiné cefalosporiny nebo na kteroukoli z pomocných látek.

Předchozí bezprostřední a/nebo závažná hypersenzitivní reakce na penicilin nebo jiná beta-laktamová antibiotika.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se při léčbě cefuroxim-axetilem objeví reakce z přecitlivělosti, je třeba přípravek ihned vysadit a zavést příslušná léčebná opatření.

Zvláštní opatření je třeba u pacientů, u nichž se vyskytla alergická reakce na penicilin nebo jiná beta-laktamová antibiotika.

Stejně jako u jiných širokospektrých antibiotik se při dlouhodobém podávání cefuroxim-axetilu může objevit superinfekce rezistentními mikroorganismy (např. kandida, enterokok nebo *Clostridium difficile*), což si může vyžádat přerušeni léčby.

U pacientů, u nichž se během léčby nebo po léčbě cefuroxim-axetilem objeví závažný průjem, je třeba myslet na diagnózu život ohrožující pseudomembranózní kolitidy. Podávání cefuroxim-axetilu je nutné přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Použití přípravků inhibujících střevní peristaltiku je kontraindikováno (viz bod 4.8).

Při 20-denní léčbě Lymeské boreliózy se může průjem objevit častěji.

Při dlouhodobém podávání cefuroxim-axetilu se může objevit superinfekce rezistentními patogeny. Proto je důležité pacienta pečlivě sledovat. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout vhodná opatření (viz bod 4.8).

Použití cefuroxim-axetilu není vhodné u pacientů se závažnými střevními poruchami, doprovázenými zvracením a průjmem, protože pak není možné zajistit dostatečnou absorpci. V těchto případech se doporučuje zvážit podávání parenterálních forem cefuroximu.

Během léčby Lymeské boreliózy cefuroxim-axetilem byly zaznamenány případy Jarisch-Herxheimerovy reakce. Tato reakce je výsledkem baktericidní aktivity cefuroxim-axetilu na spirochetu *Borrelia burgdorferi*. Je vhodné informovat pacienta, že tato běžná a obvykle časově ohraničená reakce je důsledkem antibiotické léčby Lymeské boreliózy.

Současné podávání přípravků zvyšujících pH v žaludku se nedoporučuje (viz bod 4.5).

U dětí do 3 měsíců nejsou s podáváním cefuroxim-axetilu žádné zkušenosti. S léčbou Lymeské boreliózy jsou klinické zkušenosti pouze u dětí nad 12 let a u dospělých.

Zvláštní opatření je třeba u pacientů s fenylketonurií, protože potah tablety obsahuje aspartam.

Xorimax 125 mg obsahuje 0,2 mg aspartamu v jedné tabletě.

Xorimax 250 mg obsahuje 0,3 mg aspartamu v jedné tabletě.

Xorimax 500 mg obsahuje 0,4 mg aspartamu v jedné tabletě.

U pacientů užívajících cefuroxim-axetil se ke stanovení glykémie doporučuje používat glukózooxidázové nebo hexokinázové metody. Cefuroxim neinterferuje s vyšetřením sérového kreatininu pomocí alkalického pikrátu (viz bod 4.5).

Během léčby sodnou solí cefuroximu bylo u některých dětí zjištěno mírné zhoršení sluchu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání přípravků pro zvýšení pH žaludku snižuje biologickou dostupnost cefuroxim-axetilu. Proto se nedoporučuje tyto přípravky kombinovat s cefuroxim-axetilem (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že účinek bakteriostatických antibiotik může interferovat s baktericidním účinkem cefalosporinů, nedoporučuje se kombinovat tetracykliny, makrolidy nebo chloramfenikol s cefuroxim-axetilem.

Současné podávání probenecidu může vést k vyšším a prodlouženým koncentracím cefuroximu v plazmě a ve žluči.

Cefuroxim může ovlivňovat výsledek stanovení glukózy v moči pomocí roztoků s obsahem mědi (Benediktovo činidlo, Fehlingovo činidlo, Clinitest). U pacientů užívajících cefuroxim-axetil se ke stanovení glykémie doporučuje používat glukózooxidázové nebo hexokinázové metody (viz bod 4.4).

Užívání cefuroxim-axetilu může způsobit falešnou pozitivitu Coombsova testu. To může ovlivnit výsledky křížových testů krevní kompatibility (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba při podávání vysokých dávek cefalosporinových antibiotik pacientům užívajícím silná diuretika, aminoglykosidy nebo amfotericin, protože tyto kombinace mohou zvýšit riziko nefrotoxicity.

4.6 Těhotenství a kojení

Použití v těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití cefuroxim-axetilu během těhotenství, které by umožnily vyhodnotit nežádoucí působení. Studie na zvířatech dosud neprokázaly nežádoucí působení. Cefuroxim prochází placentární bariérou. Cefuroxim by během těhotenství neměl být podáván, pokud lékař nerozhodne o nezbytnosti jeho použití.

Použití při kojení

Cefuroxim se v malém množství vylučuje do mateřského mléka; při užívání cefuroxim-axetilu by ženy neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádná data o vlivu cefuroxim-axetilu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Žádný negativní vliv se nepředpokládá.

4.8 Nežádoucí účinky

V tomto oddíle jsou nežádoucí účinky definovány následovně:

<i>Časté:</i>	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
<i>Méně časté:</i>	($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)
<i>Vzácné:</i>	($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$)
<i>Velmi vzácné:</i>	($< 1/10,000$)

Infekce a infestace

Vzácné

Pseudomembranózní kolitida.

Stejně jako u jiných antibiotik se při dlouhodobém podávání cefuroxim-axetilu může objevit superinfekce rezistentními mikroorganismy, např. *Candida*, *Enterococci* nebo *Clostridium difficile* (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné

Snížení koncentrace hemoglobinu, eosinofilie, leukopenie, neutropenie a trombocytopenie.

Velmi vzácné

Hemolytická anémie.

Poruchy imunitního systému

Časté

Jarisch-Herxheimerova reakce při léčbě Lymeské boreliózy cefuroxim-axetilem (viz bod 4.4).

Vzácné

Sérová nemoc.

Velmi vzácné

Anafylaxe.

Poruchy nervového systému:

Méně časté

Bolesti hlavy, závratě.

Velmi vzácné

Neklid, nervozita, zmatenost.

Gastrointestinální poruchy

Časté

Průjem, nauzea a zvracení. Výskyt průjmu je závislý na dávce a při užívání tablet může dosáhnout až 10%. Incidence je ještě vyšší (přibližně 13%) při prodloužené 20tídní léčbě časného stádia Lymeské boreliózy.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné

Přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů (AST, ALT a LDH) a sérového bilirubinu.

Velmi vzácné

Žloutenka.

Onemocnění kůže a podkožní tkáň

Časté

Kožní vyrážky, kopřivka, svědění.

Velmi vzácné

Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Onemocnění ledvin a močových cest

Časté

Zvýšené hodnoty kreatininu a močoviny v séru, zejména u pacientů s porušenou funkcí ledvin.

Méně časté

Akutní intersticiální nefritida.

Celkové poruchy reakce v místě aplikace

Vzácné

Léková horečka.

Vyšetření

Užívání cefuroxim-axetilu může způsobit falešnou pozitivitu Coombsova testu. To může ovlivnit výsledky křížových testů krevní kompatibility (viz bod 4.5).

4.9 Předávkování

Předávkování cefalosporiny může způsobit podráždění centrálního nervového systému vedoucí ke křečím. Koncentraci cefuroximu v séru lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cefalosporiny II. generace.

ATC kód: J01D C02.

Mechanismus účinku

Baktericidní účinek cefuroxim-axetilu *in vivo* je dán mateřskou látkou cefuroximem. Všechny cefalosporiny (betalaktamová antibiotika) inhibují tvorbu buněčné stěny a jsou selektivními inhibitory syntézy peptidoglykanů. Prvním krokem je navázání látky na cílové buněčné receptory, tzv. penicilin-vážíci bílkoviny (penicillin-binding proteins). Po navázání betalaktamového antibiotika na tyto receptory, dochází k inhibici transpeptidázové reakce a blokáde syntézy peptidoglykanů. Výsledkem je bakteriální lýza.

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence vůči cefuroximu může být způsobena jedním nebo více z následujících mechanismů:

- hydrolýza beta-laktamázi. Cefuroxim může být účinně hydrolyzován některými beta-laktamázi rozšířeného spektra a chromozomálně kódovanými enzymy, které mohou být indukovány nebo mohou být potlačeny některými aerobními gramnegativními bakteriemi
- snížená afinita penicilin-vazebných bílkovin k cefuroximu
- impermeabilita vnější membrány, která omezuje přístup cefuroximu k receptorům u gramnegativních organismů
- léková efluxní pumpa

Methicilin-rezistentní stafylokoky (MRS) jsou rezistentní ke všem v současné době dostupným beta-laktamovým antibiotikům včetně cefuroximu.

Penicilin-rezistentní *Streptococcus pneumoniae* je zkríženě rezistentní k cefalosporinům jako je cefuroxim cestou alterace penicilin-vazebných bílkovin.

Beta-laktamáza negativní, ampicilin rezistentní (BLNAR) kmeny *H. influenzae* musí být považovány za rezistentní k cefuroximu i přes zjevnou citlivost *in vitro*.

Kmeny Enterobacteriaceae, zvláště *Klebsiella* spp. a *Escherichia coli* produkující beta-laktamázy rozšířeného spektra (ESBL, extended spectrum beta-lactamase) mohou být klinicky rezistentní vůči cefalosporinům i přes zjevnou citlivost *in vitro* a musí být považovány za rezistentní.

Hraniční hodnoty

Podle NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) byly v roce 2001 stanoveny pro cefuroxim-axetil tyto hraniční hodnoty:

- Enterobacteriaceae: $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ citlivý, $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ rezistentní

- *Staphylococcus* spp.: $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ citlivý, $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ rezistentní
- *Haemophilus* spp.: $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ citlivý, $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ rezistentní
- *Streptococcus pneumoniae*: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ citlivý, $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ rezistentní
- *Streptococcus* spp. jiné než *S. pneumoniae*:

Streptokoky citlivé na penicilin ($\text{MIC}_{90} \leq 0,12 \mu\text{g/ml}$) mohou být považovány za citlivé k cefuroximu.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů mikroorganismů měnit podle geografické polohy a v závislosti na čase. Důležité jsou lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Konzultace odborníka je nutná v případě, že lokální výskyt rezistence by mohl zpochybnit účinnost látky u některých typů infekcí.

Obvykle citlivé mikroorganismy
<p><u>Grampozitivní aerobní bakterie:</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý k methicilinu)</p> <p>Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé k methicilinu)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i></p>
<p><u>Gramnegativní aerobní bakterie:</u></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>Klebsiella species</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Proteus rettgeri</i></p>
<p><u>Anaerobní bakterie:</u></p> <p>Peptococcus species</p> <p>Peptostreptococcus species</p>
<p><u>Ostatní:</u></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i>.</p>
Mikroorganismy, u kterých může být problémem získaná rezistence
<p>Acinetobacter species</p> <p>Citrobacter species</p> <p>Enterobacter species</p> <p><i>Morganella morganii</i></p>

Rezistentní mikroorganismy

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

Enterococci

Listeria monocytogenes

Proteus vulgaris

Pseudomonas species

Serratia species

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorální aplikaci se cefuroxim-axetil vstřebává z gastrointestinálního traktu, rychle se hydrolyzuje ve střevní sliznici a v krvi a uvolňuje cefuroxim do oběhu. Optimální vstřebávání nastává při podání léku krátce po jídle (50-60%). Za těchto podmínek je nejvyšší plazmatická koncentrace cefuroximu dosažena za 2 až 3 hodiny po podání.

Distribuce:

Cefuroxim je v organismu široce distribuován, včetně pleurální tekutiny, sputa, kostí, synoviální tekutiny a vodnatého sekretu, ale terapeutických koncentrací v mozkomíšním moku dosahuje pouze při zanícených mozkových plenách. Přibližně 50% cefuroximu v cirkulaci se váže na plazmatické bílkoviny. Cefuroxim proniká placentární bariérou a byl zjištěn v mateřském mléce.

Metabolismus:

Cefuroxim se nemetabolizuje.

Eliminace:

Většina podané dávky cefuroximu se vylučuje v nezměněné podobě. Asi 50% se vylučuje glomerulární filtrací a 50% renální tubulární sekrecí během 24 hodin, většina během 6 hodin; v moči je dosahováno vysokých koncentrací cefuroximu. Malé množství cefuroximu se vylučuje do žluči.

Probenecid soupeří s cefuroximem o renální tubulární sekreci; výsledkem je zvýšená a prodloužená plazmatická koncentrace cefuroximu. Plazmatický poločas se pohybuje od 60 do 90 minut a prodlužuje se u pacientů s porušenou funkcí ledvin a u novorozenců.

Plazmatické koncentrace cefuroximu se snižují dialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Předklinické účinky byly zaznamenány při dávkách dalece překračujících maximální terapeutické dávky pro člověka a proto mohou být stěží relevantní pro klinické použití cefuroxim-axetilu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: natrium-lauryl-sulfát, kopovidon, sodná sůl kroskarmelosy (E468), magnesium-stearát (E470B), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), mannitol (E421), mikrokrystalická celulóza (E460), krosopovidon (E1202), mastek (E553B).

Potahová vrstva: mannitol (E421), rozpustný škrob (bramborový), mastek (E553B), oxid titaničitý (E171), aspartam (E951)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Al/Al strip: 3 roky

Al/Al blistr: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Al/Al strip: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Al/Al blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/Al strip (neprůhledný), krabička

Al/Al blistr (neprůhledný), krabička

Velikosti balení:

Xorimax 125 mg potahované tablety: 8, 10, 12, 24, 500 potahovaných tablet.

Xorimax 250 mg potahované tablety: 8, 10, 12, 16, 24, 500 potahovaných tablet.

Xorimax 500 mg potahované tablety: 8, 10, 12, 16, 24, 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Xorimax 125 mg potahované tablety: 15/083/05-C

Xorimax 250 mg potahované tablety: 15/084/05-C

Xorimax 500 mg potahované tablety: 15/085/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.3. 2005/ 15.3.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

5.5.2010