

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zinnat 125 mg granule pro perorální suspenzi

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

cefuroximum 125 mg v 5 ml perorální suspenze (jako cefuroximum axetili 150 mg)

#### Pomocné látky se známým účinkem:

0,021 g aspartamu (E951) v jedné 5ml dávce

3,1 g sacharosu v jedné 5ml dávce

6 mg propylenglykolu (E1520) v jedné 5ml dávce

4,5 mg benzylalkoholu (E1519) v jedné 5ml dávce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi

Bílé až téměř bílé sypké granule

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zinnat je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dospělých a dětí od 3 měsíců věku (viz body 4.4 a 5.1).

- Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida.
- Akutní bakteriální sinusitida.
- Akutní otitis media.
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy.
- Cystitida.
- Pyelonefritida.
- Nekomplikované infekce kůže a měkkých tkání.
- Léčba časného stádia Lymeské boreliózy.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Obvyklý cyklus léčby je sedm dnů (může se pohybovat v rozmezí od pěti do deseti dnů).

*Tabulka 1. Dospělí a děti (≥ 40 kg)*

Indikace	Dávkování
Akutní tonzilitida a faryngitida, akutní bakteriální sinusitida	250 mg dvakrát denně

Akutní otitis media	500 mg dvakrát denně
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	500 mg dvakrát denně
Cystitida	250 mg dvakrát denně
Pyelonefritida	250 mg dvakrát denně
Nekomplikované infekce kůže a měkkých tkání	250 mg dvakrát denně
Lymeská borelióza	500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů (rozmezí 10 až 21 dnů)

Tabulka 2. Děti (< 40 kg)

Indikace	Dávkování
Akutní tonzilitida a faryngitida, akutní bakteriální sinusitida	10 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 125 mg dvakrát denně
Děti ve věku dvou let nebo starší s otitis media nebo se závažnějšími infekcemi, kde je to vhodné	15 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg dvakrát denně
Cystitida	15 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg dvakrát denně
Pyelonefritida	15 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg dvakrát denně po dobu 10 až 14 dnů
Nekomplikované infekce kůže a měkkých tkání	15 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg dvakrát denně
Lymeská borelióza	15 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů (10 až 21 dnů)

S použitím přípravku Zinnat u dětí mladších 3 měsíců nejsou žádné zkušenosti.

Cefuroxim-axetil v lékové formě tablet a cefuroxim-axetil v lékové formě granulí pro perorální suspenzi nejsou vzájemně bioekvivalentní a nejsou v dávkování zaměnitelné miligram za miligram (viz bod 5.2).

U kojenců (starších 3 měsíců) a dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg lze dávat přednost úpravě dávkování podle tělesné hmotnosti nebo věku. Dávka u kojenců a dětí ve věku od 3 měsíců do 18 let je u většiny infekcí 10 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg denně. U otitis media nebo u těžkých infekcí se doporučuje dávka 15 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 500 mg den.

Dvě následující tabulky, rozdělené podle věkových skupin, slouží jako vodítko pro zjednodušené dávkování, např. pomocí odměrné lžičky (5 ml) pro multidávkovou suspenzi 125 mg/5 ml, pokud je k dispozici.

Tabulka 3. Dávkování 10 mg/kg pro většinu infekcí

Věk	Dávka (mg) dvakrát denně	Objem suspenze na jednu dávku (ml)
3 až 6 měsíců	40 až 60	2,5
6 měsíců až 2 roky	60 až 120	2,5 až 5
2 až 18 let	125	5

Tabulka 4. Dávkování 15 mg/kg u otitis media a těžších infekcí

Věk	Dávka (mg) dvakrát denně	Objem suspenze na jednu dávku (ml)
3 až 6 měsíců	60 až 90	2,5
6 měsíců až 2 roky	90 až 180	5 až 7,5
2 až 18 let	180 až 250	7,5 až 10

Pro zlepšení užívání přípravku a zpřesnění dávkování u velmi malých dětí může být lahvička přípravku dodávána s dávkovací stříkačkou.

V případě potřeby je dávkovací stříkačku možno použít i u starších dětí (dávkování viz tabulky níže).

Při podávání suspenze 125 mg/5 ml v dávce 10 mg/kg dětem s hmotností „W“ kg se požadovaný objem suspenze (v ml) vypočítá podle vzorce:  $(10 \times W \times 5)/125$

Příklady doporučených dávek v ml a mg v závislosti na tělesné hmotnosti vypočtené pro podávání pomocí pediatrické dávkovací stříkačky jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 5. 10 mg/kg/dávka (pediatrická dávkovací stříkačka)

Hmotnost dítěte (kg)	Dávka dvakrát denně (mg)	Objem suspenze 125 mg/5 ml dvakrát denně (ml)
4	40	1,6
6	60	2,4
8	80	3,2
10	100	4,0
12	120	4,8

Při podávání suspenze 125 mg/5 ml v dávce 15 mg/kg dětem s hmotností „W“ kg se požadovaný objem suspenze (v ml) vypočítá podle vzorce:  $(15 \times W \times 5)/125$

Příklady doporučených dávek v ml a mg v závislosti na tělesné hmotnosti vypočtené pro podávání pomocí pediatrické dávkovací stříkačky jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 6. 15 mg/kg/dávka (pediatrická dávkovací stříkačka)

Hmotnost dítěte (kg)	Dávka dvakrát denně (mg)	Objem suspenze 125 mg/5 ml dvakrát denně (ml)
4	60	2,4
6	90	3,6
8	120	4,8
10	150	6,0
12	180	7,2
14	210	8,4
16	240	9,6

#### Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost cefuroxim-axetilu u pacientů s renálním selháním nebyly stanoveny. Cefuroxim se primárně vylučuje ledvinami. U pacientů se zřejmou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížení dávek cefuroximu ke kompenzaci jeho pomalejší exkrece. Cefuroxim je účinně odstraňován dialýzou.

Tabulka 5. Doporučené dávky přípravku Zinnat při poruše funkce ledvin

Clearance kreatininu	T <sub>1/2</sub> (hodiny)	Doporučené dávkování
≥ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,4 – 2,4	není nutná úprava dávky (standardní dávka 125 mg až 500 mg se podává dvakrát denně)
10 – 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,6	standardní individuální dávka se podává každých 24 hodin
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,8	standardní individuální dávka se podává každých 48 hodin
Během hemodialýzy	2 – 4	Jednu dodatečnou standardní individuální dávku je nutné podat na konci každé dialýzy

#### *Porucha funkce jater*

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s poruchou funkce jater. Protože se cefuroxim primárně vylučuje ledvinami, očekává se, že jaterní dysfunkce nebude mít žádný nebo bude mít pouze zanedbatelný vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

#### Způsob podání

##### Perorální podání

K optimalizaci absorpce je třeba cefuroxim-axetil užívat s jídlem.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

V závislosti na dávkování jsou k dispozici jiné lékové formy přípravku.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na cefuroxim nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na cefalosporinová antibiotika.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce) na jakýkoli jiný typ betalaktamových antibiotik (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy) v anamnéze.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivní reakce

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, kteří prodělali alergickou reakci na peniciliny nebo jiná betalaktamová antibiotika, protože existuje riziko zkřížené senzitivity. Stejně jako u všech betalaktamových antibiotik byly hlášeny závažné, někdy fatální, hypersenzitivní reakce. V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být léčba cefuroximem okamžitě ukončena a musí být zahájena příslušná léčebná opatření.

Před zahájením léčby je zapotřebí prověřit, zda pacient nemá v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na cefuroxim, jiné cefalosporiny nebo na jiné typy betalaktamových antibiotik. Opatrnost je zapotřebí při podávání cefuroximu pacientům s méně závažnými hypersenzitivními reakcemi na jiná betalaktamová antibiotika v anamnéze.

#### Jarisch-Herxheimerova reakce

Po léčbě Lymeské boreliózy cefuroxim-axetilem byla pozorována Jarisch-Herxheimerova reakce. Ta je důsledkem přímé baktericidní aktivity cefuroxim-axetilu na původce Lymeské boreliózy, spirochetu *Borrelia burgdorferi*. Pacienti mají být ujistěni, že je to obvyklý následek antibiotické léčby Lymeské boreliózy, který obvykle spontánně odezní (viz bod 4.8).

#### Přerůstání necitlivých organismů

Stejně jako u ostatních antibiotik, může vést užívání cefuroxim-axetilu k přerůstání kvasinky rodu *Candida*. Prodloužené užívání může rovněž vést k přerůstání dalších necitlivých mikroorganismů (např. enterokoků a bakterií *Clostridium difficile*), které může vyžadovat přerušování léčby (viz bod 4.8).

Pseudomembranózní kolitida v souvislosti s léčbou antibiotiky byla zaznamenána téměř u všech antibiotik, včetně cefuroximu a může být, co se závažnosti týče, od mírné po život ohrožující. Tuto diagnózu je nutné zvážit u pacientů s průjmem, který se objeví během nebo po podání cefuroximu (viz bod 4.8). Je třeba zvážit přerušování léčby cefuroximem a zahájení specifické léčby pro infekci způsobenou bakterií *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku (viz bod 4.8).

#### Interference s diagnostickými testy

Vývoj pozitivního Coombsova testu v souvislosti s užitím cefuroximu může interferovat s křížovou krevní zkouškou (viz bod 4.8).

Při testu s ferrikyanidem může dojít k falešně negativnímu výsledku, proto se ke stanovení hladin glukózy v krvi/plazmě u pacientů léčených cefuroxim-axetilem doporučuje použít buď glukózooxidázovou nebo hexokinázovou metodu.

#### Důležité informace o pomocných látkách

Při léčbě diabetických pacientů je třeba vzít v úvahu obsah sacharosy v suspenzi cefuroxim-axetilu a pacienty o tom poučit.

Zinnat 125 mg granule pro perorální suspenzi

Obsahuje 3 g sacharosy v jedné 5ml dávce.

Obsahuje 6 mg propylenglykolu (E1520) v jedné 5ml dávce.

Obsahuje 4,5 mg benzylalkoholu (E1519) v jedné 5ml dávce. Benzylalkohol může způsobovat alergické reakce.

Suspenze cefuroxim-axetilu obsahuje aspartam, který je zdrojem fenylalaninu, a proto může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií. Klinické ani preklinické údaje hodnotící užití aspartamu u dětí mladších než 12 týdnů nejsou k dispozici.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Léky, které snižují žaludeční aciditu, mohou způsobovat nižší biologickou dostupnost cefuroxim-axetilu ve srovnání se stavem nalačno a mají tendenci rušit efekt zvýšené absorpce po jídle.

Cefuroxim-axetil může ovlivňovat střevní mikroflóru, což může vést ke snížení reabsorpce estrogenu, a tím ke snížení účinnosti kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků.

Cefuroxim je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Podávání současně s probenecidem se nedoporučuje. Současné podávání probenecidu významně zvyšuje maximální koncentraci, plochu pod křivkou sérových koncentrací a eliminační poločas cefuroximu.

Současné užívání s perorálními antikoagulancii může vést ke zvýšení INR.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se užití cefuroximu u těhotných žen. Studie se zvířaty neprokázaly škodlivé účinky na těhotenství, embryonální ani fetální vývoj, porod ani postnatální vývoj. Přípravek Zinnat má být předepisován těhotným ženám pouze v případě, kdy prospěch z léčby převáží možná rizika.

#### Kojení

Cefuroxim se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Nežádoucí účinky se při terapeutických dávkách neočekávají, ačkoli riziko průjmu a mykotických infekcí sliznic nelze vyloučit. Z těchto důvodů může být nutné kojení přerušit. Je třeba vzít v úvahu možnost senzitivace. Cefuroxim je třeba při kojení užívat pouze po pečlivém zhodnocení poměru prospěchu a rizika odpovědným lékařem.

#### Fertilita

Žádné údaje týkající se účinku cefuroxim-axetilu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Reprodukční studie se zvířaty neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Protože však tento lék může způsobovat závrať, je třeba pacienty poučit, aby byli při řízení a obsluze strojů opatrní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou přerůstání kvasinek *Candida*, eosinofilie, bolest hlavy, závrať, poruchy trávení a přechodný vzestup hladiny jaterních enzymů.

Kategorie četností přiřazené nežádoucím účinkům níže jsou odhady, protože pro většinu nežádoucích účinků nejsou vhodné údaje (např. z placebem kontrolovaných studií) pro výpočet incidence k dispozici. Incidence nežádoucích účinků souvisejících s cefuroxim-axetilem se navíc může lišit v závislosti na indikaci.

Ke stanovení četnosti velmi častých až vzácných nežádoucích účinků byly použity údaje z rozsáhlých klinických studií. Četnosti přiřazené všem ostatním nežádoucím účinkům (tj. těm, které se objevovaly s četností < 1/10 000) byly určeny převážně za použití údajů získaných po uvedení přípravku na trh a vztahují se spíše k hlášenému výskytu než ke skutečné četnosti. Údaje z placebem kontrolovaných studií nejsou k dispozici. Tam, kde byla incidence vypočítána na základě údajů z klinických studií, byly tyto údaje založeny na údajích souvisejících s léky (podle posouzení zkoušejícího lékaře). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny s klesající závažností.

Nežádoucí účinky související s léčbou, všech stupňů závažnosti, jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA, jejich četnosti a stupně závažnosti. Ke klasifikaci nežádoucích účinků byla použita následující úmluva: velmi časté  $\geq 1/10$ ; časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; vzácné  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; velmi vzácné  $< 1/10\ 000$  a není známo (z dostupných údajů nelze stanovit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<u>Infekce a infestace</u>	přerůstání kvasinek <i>Candida</i>		přerůstání <i>Clostridium difficile</i>
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	eosinofilie	pozitivní Coombsův test, trombocytopenie, leukopenie (někdy závažná)	hemolytická anémie
<u>Poruchy imunitního systému</u>			léková horečka, sérová nemoc, anafylaxe, Jarisch-Herxheimerova reakce
<u>Poruchy nervového systému</u>	bolest hlavy, závrať		
<u>Gastrointestinální</u>	průjem,	zvracení	pseudomembranózní kolitida (viz

<u>poruchy</u>	nauzea, bolest břicha		bod 4.4)
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů		žloutenka (převážně cholestatická), hepatitida
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>		kožní vyrážka	kopřivka, pruritus, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (exantematická nekrolýza) (viz <i>Poruchy imunitního systému</i> ), angioneurotický edém
<p><i>Popis vybraných nežádoucích účinků</i></p> <p>Cefalosporiny jako skupina mají tendenci k absorpci na povrch buněčné membrány červených krvinek a reagují s protilátkami zaměřenými proti léku, čímž způsobují pozitivní Coombsův test (který může interferovat s křížovou zkouškou krve) a ve velmi vzácných případech hemolytickou anémii. Bylo pozorováno přechodné a obvykle reverzibilní zvýšení sérových jaterních enzymů.</p>			

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnostní profil cefuroxim-axetilu u dětí je shodný s bezpečnostním profilem u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Předávkování může mít neurologické následky, včetně encefalopatie, křečí a kómatu. Příznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud nemají dostatečně sníženou dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny cefuroximu lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny II. generace, ATC kód: J01DC02

#### Mechanismus účinku

Cefuroxim-axetil je esterázami hydrolyzován na aktivní antibiotikum - cefuroxim. Cefuroxim inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií po navázání na proteiny vážící penicilin (PBP, penicillin binding protein). To vede k přerušení biologické syntézy buněčné stěny (peptidoglykanu), což způsobuje lýzu bakteriální buňky a její smrt.

#### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na cefuroxim může být způsobena jedním nebo více následujícími mechanismy:

- hydrolýza betalaktamázy, včetně (ale ne pouze) širokospektrých betalaktamáz (ESBL) a AmpC enzymy, které mohou být indukované nebo stabilně potlačené u určitých druhů aerobních gramnegativních bakterií;
- snížení afinity proteinů vázajících penicilin k cefuroximu;
- nepropustnost zevní membrány, což omezuje přístup cefuroximu k proteinům vázajícím penicilin u gramnegativních bakterií;
- bakteriální efluxní pumpy.

U organismů se získanou rezistencí na jiné injekční cefalosporiny lze očekávat rezistenci na cefuroxim.

V závislosti na mechanismu rezistence mohou organismy se získanou rezistencí na penicilin vykazovat sníženou citlivost nebo rezistenci na cefuroxim.

#### Hraniční hodnoty pro cefuroxim-axetil

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) jsou následující:

Organismus	Hraniční hodnoty (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,2</sup>	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka <sup>3</sup>	poznámka <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C a G	poznámka <sup>4</sup>	poznámka <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125	> 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 1
Druhově nespecifické hraniční hodnoty <sup>1</sup>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hraniční hodnoty cefalosporinů pro *Enterobacteriaceae* budou detekovat všechny klinicky významné mechanismy rezistence (včetně ESBL a plazmidem mediované AmpC). Některé kmeny, které produkují betalaktamázu, jsou citlivé nebo intermediárně rezistentní ke třetí nebo čtvrté generaci cefalosporinů s těmito hraničními hodnotami a je třeba je hlásit, když budou zaznamenány, tzn. přítomnost nebo absence ESBL sama o sobě nemá vliv na zařazení do kategorie citlivosti. V mnoha oblastech je detekce a charakteristika ESBL doporučována nebo vyžadována za účelem kontroly infekcí.

<sup>2</sup> Pouze nekomplikované infekce močových cest (cystitida) (viz bod 4.1).

<sup>3</sup> Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je odvozena od citlivosti k methicilinu s výjimkou ceftazidimu, cefiximu a ceftibutenu, které nemají hraniční hodnoty a nemají se tak používat k léčbě stafylokokových infekcí.

<sup>4</sup> Citlivost betahemolytických streptokoků skupiny A, B, C a G k betalaktamázám je odvozena od citlivosti k penicilinu.

<sup>5</sup> Nedostatečný průkaz, že jmenované druhy jsou dobrým cílem pro léčbu lékem. Může být zaznamenána MIC s komentářem, ale bez doprovodných S nebo R kategorií.

S=citlivý, R=rezistentní.

#### Mikrobiologická citlivost



Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit geograficky a s časem; lokální informace o rezistenci jsou pak potřebné, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Když je to nutné, je třeba získat doporučení odborného lékaře, pokud je místní prevalence rezistence taková, že je užitek z použití cefuroxim-axetilu alespoň u některých typů infekcí sporný.

Cefuroxim je obvykle účinný proti následujícím mikroorganismům *in vitro*.

<b>Běžně citlivé druhy</b>
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Stafylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)* <i>Koaguláza negativní stafylococcus</i> (citlivý na methicilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochety:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Mikroorganismy, u kterých může být problém získaná rezistence</b>
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (ostatní kromě <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia spp.</i>
<u>Grampozitivní anaerobní:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Gramnegativní anaerobní:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>
<b>Přirozeně rezistentní mikroorganismy</b>
<u>Grampozitivní aerobní:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativní aerobní:</u> <i>Acinetobacter spp</i> <i>Campylobacter spp</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gramnegativní anaerobní:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Další:</u>

*Chlamydia spp*  
*Mycoplasma spp*  
*Legionella spp*

\* Všechny *S. aureus* rezistentní na methicilin jsou rezistentní na cefuroxim.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání je cefuroxim-axetil absorbován z gastrointestinálního traktu a rychle hydrolyzován ve střevní sliznici a krvi, kdy dochází k uvolnění cefuroximu do oběhu. K optimální absorpci dochází při podání krátce po jídle.

Po podání tablet cefuroxim-axetilu je maximálních sérových koncentrací (2,1 mikrogramů/ml pro 125 mg dávku, 4,1 mikrogramů/ml pro 250 mg dávku, 7,0 mikrogramů/ml pro 500 mg dávku a 13,6 mikrogramů/ml pro 1 000 mg dávku) dosaženo přibližně po 2 až 3 hodinách po podání, pokud je užíván s jídlem. Rychlost absorpce cefuroximu ze suspenze je snížena ve srovnání s tabletami a vede k pozdějším a nižším maximálním sérovým hladinám a snížení systémové biologické dostupnosti (4 až 17% snížení). Cefuroxim-axetil perorální suspenze není bioekvivalentní s tabletami cefuroxim-axetilu, pokud byla testována na zdravých dospělých, a proto neodpovídá při dávkování miligram na miligram (viz bod 4.2). Farmakokinetika cefuroximu je lineární po perorálním podávání v rozmezí 125 až 1 000 mg. Po opakovaných perorálních dávkách 250 až 500 mg nedochází k akumulaci cefuroximu.

### Distribuce

Vazba na bílkoviny byla stanovena na 33 až 50 % v závislosti na způsobu použité metodiky. Po jednorázovém podání 500 mg tablety cefuroxim-axetilu 12 zdravým dobrovolníkům byl zdánlivý distribuční objem 50 l (CV%=28%). Koncentrací cefuroximu přesahujících minimální inhibiční hladiny pro běžné patogeny lze dosáhnout v tonzile, tkáních sinusů, bronchiální sliznici, kostech, pleurální tekutině, kloubní tekutině, synoviální tekutině, intersticiální tekutině, žluči, sputu a komorové tekutině. Při zánětu mozkových blan prochází cefuroxim hematoencefalickou bariérou.

### Biologická transformace

Cefuroxim není metabolizován.

### Eliminace

Sérový poločas je v rozmezí 1 až 1,5 hodiny. Cefuroxim se vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Renální clearance je v oblasti 125 až 148 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Zvláštní populace

#### Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyl pozorován rozdíl ve farmakokinetice.

#### Starší pacienti

U starších pacientů s normálními renálními funkcemi nejsou nutná žádná zvláštní opatření při dávkách až do obvyklé maximální dávky 1 g denně. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost, že budou mít snížené renální funkce, je třeba u nich věnovat pozornost výběru dávky cefuroximu a může být vhodné monitorovat renální funkce (viz bod 4.2).

#### Pediatričtí pacienti

U starších kojenců (ve věku > 3 měsíce) a u dětí byla farmakokinetika cefuroximu podobná jako u dospělých pacientů.

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se použití cefuroxim-axetilu u dětí mladších než 3 měsíce.

#### Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost cefuroxim-axetilu u pacientů s renálním selháním nebyly stanoveny. Cefuroxim je primárně vylučován ledvinami. Stejně jako u všech takových antibiotik se u pacientů se zřejmou poruchou funkce ledvin (tj.  $Cl_{Cr} < 30$  ml/min) doporučuje snížení dávky cefuroximu ke kompenzaci jeho pomalejší exkrece (viz bod 4.2). Cefuroxim je účinně odstraňován hemodialýzou a peritoneální dialýzou.

#### Porucha funkce jater

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že je cefuroxim primárně vylučován ledvinami, neočekává se, že by porucha funkce jater měla vliv na farmakokinetiku cefuroximu.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Bylo prokázáno, že u cefalosporinů je nejdůležitější farmakokineticko-farmakodynamickým indexem korelujícím s *in vivo* účinností procento dávkovacího intervalu (%T), tedy koncentrace nevázané látky, která zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) cefuroximu pro jednotlivé cílové druhy (tj. %T > MIC).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící kancerogenitu nebyly provedeny, k dispozici však nejsou žádné důkazy, které by naznačovaly na karcinogenní potenciál.

Aktivita gama-glutamyl-transpeptidázy v moči potkanů je inhibována různými cefalosporiny, hladina inhibice je však u cefuroximu nižší. To může mít význam při interferenci s klinickými laboratorními testy u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Aspartam (E951)  
Xanthanová klovatina  
Draselná sůl acesulfamu (E950)  
Povidon K30  
Kyselina stearová  
Sacharosa  
Ovocné aroma (obsahuje propylenglykol (E1520))  
Benzylalkohol (E1519)  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Během léčby cefalosporiny byl hlášen výskyt pozitivního Coombsova testu – tento jev může interferovat s křížovou krevní zkouškou.

### 6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti nerekonstituovaného přípravku jsou 2 roky.  
Rekonstituovanou suspenzi lze uchovávat v chladničce při teplotě 2 až 8 °C po dobu až 10 dní.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Zinnat 125 mg granule pro perorální suspenzi je dodáván ve formě suchých, bílých až téměř bílých granulí s ovocnou příchutí. Po rekonstituci podle uvedeného návodu obsahuje výsledná suspenze 125 mg cefuroximu (ve formě cefuroxim-axetilu) v 5 ml suspenze.

Přípravek je dodáván v lahvičce z hnědého skla třídy III uzavřené přitavenou membránou, s bezpečnostním plastovým uzávěrem, obsahující granule pro přípravu 40 ml, 50 ml, 60 ml, 70 ml, 80 ml nebo 100 ml suspenze.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Instrukce pro rekonstituci/podání

Lahvičku je třeba před podáním léku důkladně protřepat.

Rekonstituovanou suspenzi lze uchovávat v chladničce při teplotě 2 až 8 °C po dobu až 10 dní.

Pokud je to potřeba, lze přípravek Zinnat suspenze z multidávkové lahvičky dále ředit ve studených ovocných džusech nebo mléčných nápojích a pak je okamžitě podávat.

Návod pro rekonstituci suspenze

1. Lahvičku protřepejte, aby se obsah uvolnil. Veškerý granulát v lahvičce by měl být volně sypký. Odstraňte uzávěr a zatavenou membránu. Pokud je tato membrána poškozená nebo chybí, je nutné přípravek vrátit zpět do lékárny.
2. Přidejte celkový požadovaný objem studené vody nebo použijte odměrku (je-li součástí balení) a nalijte do ní studenou vodu, tak, aby dosahovala po rysku. Pokud byla voda předtím převařena, musí se před přidáním nechat vychladnout na pokojovou teplotu. Nemíchejte granule přípravku Zinnat pro perorální suspenzi s horkými nebo teplými tekutinami. Je nutno použít studenou vodu, aby suspenze příliš nezhoustla.
3. Nasad'te uzávěr. Lahvičku nechte stát, aby voda mohla zcela prostoupit granulemi, což by mělo trvat asi jednu minutu.
4. Lahvičku obraťte dnem vzhůru a důkladně protřepávejte (po dobu alespoň 15 sekund), dokud se všechny granule neuvolní do vody.
5. Lahvičku obraťte do vzpřímené polohy a dobře ji protřepávejte po dobu alespoň jedné minuty, dokud nebudou všechny granule smíchány s vodou.

Suspenzi přípravku Zinnat uložte ihned při teplotě mezi 2 a 8 °C (nezmrazujte) a nechte odpočinout po dobu nejméně jedné hodiny před podáním první dávky. Rekonstituovaná suspenze, pokud je umístěna v chladničce při teplotě 2 až 8 °C, může být uchovávána až 10 dní.

Před podáním dávky vždy lahvičku dobře protřepejte. Pro podávání jednotlivé dávky je k dispozici dávkovací stříkačka nebo lžička.

#### Pokyny pro použití dávkovací stříkačky (je-li součástí balení)

1. Odstraňte uzávěr a vložte adaptér společně s injekční stříkačkou do hrdla lahvičky. Adaptér úplně zatlačte, dokud pevně nezapadne do hrdla lahvičky. Lahvičku se stříkačkou obraťte.
2. Vytáhněte píst do komory tak, aby byl středový lem vyrovnán se značkou odpovídající požadované dávce.
3. Otočte lahvičku se stříkačkou do vzpřímené polohy, zatímco držíte stříkačku a píst, aby se zabránilo pohybu pístu. Vyjměte stříkačku z hrdla láhve, přičemž plastový adaptér v hrdle ponechejte.
4. Pacientovi sedícímu ve vzpřímené poloze umístěte špičku stříkačky do úst tak, aby směřovala do vnitřku tváře.
5. Píst stříkačky stlačte pomalu, aby nedošlo k dušení. NEvystříknete všechny lék ze stříkačky najednou.
6. Po podání dávky nasadte uzávěr na lahvičku bez odstranění plastového adaptéru. Rozeberte stříkačku a důkladně ji umyjte. Nechejte píst a komoru přirozeně uschnout.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

15/390/92-A/C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. 6. 1992  
Datum posledního prodloužení registrace: 29. 5. 2013

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 2. 2019