

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zinnat 125 mg potahované tablety  
Zinnat 250 mg potahované tablety  
Zinnat 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zinnat 125 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg cefuroximu (jako cefuroxim-axetil).

Zinnat 250 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg cefuroximu (jako cefuroxim-axetil).

Zinnat 500 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg cefuroximu (jako cefuroxim-axetil).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Zinnat 125 mg potahované tablety  
Jedna tableta obsahuje 0,00152 mg natrium-benzoátu (E211).

Zinnat 250 mg potahované tablety  
Jedna tableta obsahuje 0,00203 mg natrium-benzoátu (E211).

Zinnat 500 mg potahované tablety  
Jedna tableta obsahuje 0,00506 mg natrium-benzoátu (E211).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)  
Bílé potahované tablety ve tvaru tobolek, na jedné straně bez potisku, na druhé straně s vyraženým kódem GXES5 u síly 125 mg; GXES7 u síly 250 mg a GXEG2 u síly 500 mg.

### 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 chronického obstrukčního plicního onemocnění.

- 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). Dávka cefuroximu, která je zvolena k léčbě individuální infekce, by měla zohlednit:

- očekávané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost na cefuroxim-axetil.
- závažnost a místo infekce.
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta, jak je znázorněno níže.

Délka léčby má být stanovena podle typu infekce a odpovědi pacienta a obecně nemá být delší, než je doporučeno.

Tabulka 1. Dospělí a děti ( $\geq 40$  kg)

| Indikace  | Dávkování  |
|---|--|
| Akutní tonzilitida a faryngitida, akutní bakteriální sinusitida | 250 mg dvakrát denně                                       |
| Akutní otitis media   | 500 mg dvakrát denně                                       |
| Akutní exacerbace chronického obstrukčního plicního onemocnění  | 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) (viz také tabulka 3)

| Indikace                                    | Dávkování   |
|---|---|
| Akutní tonzilitida a faryngitida            | 10 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg dvakrát denně                                       |
| Akutní otitis media                         | 15 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 250 mg dvakrát denně                                       |
| Akutní bakteriální sinusitida               | 10 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 (rozmezí 10 až 21 dnů) |

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

U kojenců (starších než 3 měsíce) a dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg může být vhodnější úprava dávkování podle tělesné hmotnosti.

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).

#### *Porucha funkce ledvin*

Bezpečnost a účinnost cefuroxim-axetilu u pacientů s renálním selháním nebyla stanovena. 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 3. Doporučené dávky přípravku Zinnat při poruše renálních funkcí*

| <b>Clearance kreatininu</b>        | <b>T<sub>1/2</sub><br/>(hodiny)</b> | <b>Doporučené dávkování</b>  |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| ≥ 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.

Přípravek Zinnat, tablety, je nutné užívat po jídle z důvodu optimální absorpce.

Přípravek Zinnat, tablety, se nesmí drtit, a je proto nevhodný k léčbě pacientů, kteří nemohou polykat tablety. U dětí lze použít přípravek Zinnat ve formě perorální suspenze.

V závislosti na dávkování jsou k dispozici jiné prezentace.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Pacienti se známou přecitlivělostí 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. Byly hlášeny

hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutního alergického spasmu koronárních arterií, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8). 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.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou cefuroximem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce včetně: Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). V době předepisování léku mají být pacienti poučeni o znamkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cefuroxim má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se při užívání cefuroximu u pacienta rozvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN nebo DRESS, léčba cefuroximem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

#### Jarischova-Herxheimerova reakce

Po léčbě Lymeské boreliózy cefuroxim-axetilem byla pozorována Jarischova-Herxheimerova reakce. Ta je důsledkem přímé baktericidní aktivity cefuroxim-axetilu na původce Lymeské boreliózy, spirochéty *Borrelia burgdorferi*. Pacienti by měli být ujištěni, 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 *Clostridioides 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 *Clostridioides 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

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00152 mg natrium-benzoátu v jedné 125mg tabletě.  
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00203 mg natrium-benzoátu v jedné 250mg tabletě.  
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00506 mg natrium-benzoátu v jedné 500mg tabletě.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 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 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 by měl 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 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 určit).

| <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>Clostridioides difficile</i>   |
| <u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>   | eosinofilie                               | pozitivní Coombsův test, trombocytopenie, leukopenie (někdy závažná) | hemolytická anémie   |
| <u>Srdeční poruchy</u>   |   |  | Kounisův syndrom   |
| <u>Poruchy imunitního systému</u>  |   |  | léková horečka, sérová nemoc, anafylaxe, Jarischova-Herxheimerova reakce   |
| <u>Poruchy nervového systému</u>   | bolest hlavy, závratě                     |  |  |
| <u>Gastrointestinální poruchy</u>  | průjem, nauzea, bolest břicha             | zvracení   | pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)   |
| <u>Poruchy jater a žlučových cest</u>  | přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů |  | žloutenka (převážně cholestatická), hepatitida   |
| <u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>  |   | kožní vyrážka  | kopřivka, pruritus, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (exantematická nekrolýza) (viz „Poruchy imunitního systému“), angioneurotický edém, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| <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.</p> <p>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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](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 betalaktamázami, včetně (ale ne pouze) širokospektrých betalaktamáz (ESBL) a Amp-C enzymy, které mohou být indukované nebo stabilně potlačené u určitých druhů aerobních gramnegativních bakterií;
- snížení afinity proteinů vážících penicilin k cefuroximu;
- nepropustnost zevní membrány, což omezuje přístup cefuroximu k proteinům vážícím 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) verze 13, platná od 1. ledna 2023, jsou následující:

| Organismus | Hraniční hodnoty (mg/l) |     |
|------------|-------------------------|-----|
|            | S ≤                     | R > |
|            |                         |     |

|  |                       |                       |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacterales</i> <sup>1,2</sup> | 8                     | 8                     |
| <i>Staphylococcus</i> spp.             | poznámka <sup>3</sup> | poznámka <sup>3</sup> |
| Streptokoky skupin A, B, C a G         | poznámka <sup>4</sup> | poznámka <sup>4</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>        | 0,25                  | 0,25                  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>          | 0,001                 | 1                     |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>           | 0,001                 | 4                     |

<sup>1</sup> Hraniční hodnoty cefalosporinů pro *Enterobacterales* budou detekovat všechny klinicky významné mechanismy rezistence (včetně ESBL a plazmidem mediované AmpC). Některé izoláty produkující betalaktamázy jsou podle těchto breakpointů citlivé k 3. nebo 4. generaci cefalosporinů, a tak mají být vyhodnoceny; to znamená, že samotná přítomnost nebo absence ESBL nemá vliv na kategorizaci citlivosti. Doporučuje se provádět detekci a analýzu vlastností ESBL pro účely veřejného zdraví a kontrolu infekcí.

<sup>2</sup> Pouze nekomplikované infekce močových cest, *E. coli*, *Klebsiella* spp. (kromě *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. a *P. mirabilis*.

<sup>3</sup> Citlivost stafylokoků k cefalosporinům se odvozuje od citlivosti k cefoxitinu, s výjimkou cefiximu, ceftazidimu, ceftazidim-avibaktamu, ceftibutenu a ceftolozan-tazobaktamu, které nemají breakpointy a pro léčbu stafylokokových infekcí nemají být používány. U perorálně podávaných přípravků je nutno dbát na dostatečnou expozici v místě infekce. Pokud je hlášen cefotaxim a ceftriaxon u stafylokoků citlivých na methicilin, je třeba výsledek označit jako „citlivý, zvýšená expozice“ (I). Některé kmeny *S. aureus* rezistentní k methicilinu jsou citlivé k ceftarolinu a ceftobiprolu.

<sup>4</sup> Citlivost streptokoků skupiny A, B, C a G k cefalosporinům se odvozuje od citlivosti k benzylopenicilinu.

S = citlivý, standardní dávkovací režim; I = citlivý, zvýšená expozice; 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><br><i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)*<br>Koaguláza negativní <i>Staphylococcus</i> (citlivý na methicilin)<br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <u>Gramnegativní aerobní:</u><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Haemophilus parainfluenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i>   |
| <u>Spirochéty:</u><br><i>Borrelia burgdorferi</i>   |
| <b>Mikroorganismy, u kterých může být problém získaná rezistence</b>  |

|   |
|---|
| <u>Grampozitivní aerobní:</u><br><i>Streptococcus pneumoniae</i>  |
| <u>Gramnegativní aerobní:</u><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Klebsiella aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus</i> spp. (ostatní kromě <i>P. vulgaris</i> )<br><i>Providencia</i> spp. |
| <u>Grampozitivní anaerobní:</u><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Propionibacterium</i> spp.  |
| <u>Gramnegativní anaerobní:</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Bacteroides</i> spp.   |
| <b>Přirozeně rezistentní mikroorganismy</b>   |
| <u>Grampozitivní aerobní:</u><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Enterococcus faecium</i>  |
| <u>Gramnegativní aerobní:</u><br><i>Acinetobacter</i> spp.<br><i>Campylobacter</i> spp.<br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia marcescens</i>   |
| <u>Gramnegativní anaerobní:</u><br><i>Bacteroides fragilis</i>  |
| <u>Další:</u><br><i>Chlamydia</i> spp.<br><i>Mycoplasma</i> spp.<br><i>Legionella</i> 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 125mg dávku, 4,1 mikrogramů/ml pro 250mg dávku, 7,0 mikrogramů/ml pro 500mg dávku a 13,6 mikrogramů/ml pro 1 000mg 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 500mg 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.

### Biotransformace

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).

#### Pediatrickí 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.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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**

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Natrium-lauryl-sulfát  
Hydrogenovaný rostlinný olej  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Hydroxypropylmethylcelulóza  
Propylenglykol  
Potahová soustava Opaspray M-1-7120 J bílá [obsahuje oxid titaničitý (E171) a natrium-benzoát (E211)]

### **6.2 Inkompatibility**

Při léčbě cefalosporiny byly hlášeny pozitivní výsledky Coombsova testu. To může interferovat s křížovou krevní zkouškou.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr.

Velikost balení: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 24 nebo 50 potahovaných tablet.

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.

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

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Zinnat 125 mg: 15/061/88-A/C

Zinnat 250 mg: 15/061/88-B/C

Zinnat 500 mg: 15/061/88-C/C

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

Datum první registrace: 5. 10. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 12. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024