

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
2011 -01- 17

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xorimax 500, 500 mg, tabletki drażowane

2 SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletkę zawiera 601,44 mg aksetylu cefuroksymu, co odpowiada 500 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*).

Substancje pomocnicze: 0,4 mg aspartamu (E951)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka drażowana

Białe do jasnożółtych, obustronnie wypukłe, podłużne tabletki.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aksetyl cefuroksymu wskazany jest w leczeniu lekkich do umiarkowanie ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cefuroksym, takich jak:

- zakażenia górnych dróg oddechowych: ostre zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie migdałków i zapalenie gardła;
- ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- niepowikłane zakażenia dolnego odcinka dróg moczowych: zapalenie pęcherza moczowego;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich: czyraczność, ropne zapalenie skóry i liszajec;
- wczesne stadium boreliozy z Lyme (stadium I) i zapobieganie późnym powikłaniom u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat.

Należy uwzględnić krajowe zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki aksetylu cefuroksymu są powlekane w celu zamaskowania smaku: nie należy ich rozgryzać.

Leczenie trwa zwykle 7 dni (od 5 do 10 dni). W przypadku zapalenia gardła i migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* wskazane jest leczenie trwające co najmniej 10 dni. Czas leczenia we wczesnych stadiach boreliozy z Lyme powinien wynosić 20 dni. W celu zapewnienia optymalnego wchłaniania aksetylu cefuroksymu, tabletki należy przyjmować wkrótce po posiłku.

Dawkowanie zależy od ciężkości zakażenia. W ciężkich zakażeniach zaleca się stosowanie cefuroksymu w postaci do podawania pozajelitowego. W leczeniu zapalenia płuc i zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli aksetyl cefuroksymu jest skuteczny, jeśli zastosuje się go po początkowym podaniu pozajelitowym cefuroksymu sodowego.

Schemat dawkowania tabletek

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat	Dawkowanie
Zakażenia górnych dróg oddechowych	250 do 500 mg dwa razy na dobę
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	500 mg dwa razy na dobę
Niepowikłane zakażenia dolnego odcinka dróg moczowych	125 do 250 mg dwa razy na dobę
Zakażenia skóry i tkanek miękkich	250 do 500 mg dwa razy na dobę
Wczesne stadium boreliozy z Lyme	500 mg dwa razy na dobę przez 20 dni
Dzieci w wieku od 5 do 12 lat	
Wymienione wyżej wskazania, jeśli występują u dzieci w tej grupie wiekowej	125 do 250 mg dwa razy na dobę
Ostre zapalenie ucha środkowego	250 mg dwa razy na dobę

Dawkowanie u dzieci w wieku poniżej 5 lat

Nie powinno się stosować aksetylu cefuroksymu w postaci tabletek u dzieci w wieku poniżej 5 lat. U pacjentów z tej grupy wiekowej zaleca się stosowanie produktu w postaci zawiesiny doustnej. Brak doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów poddawanych dializie i pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub osób w podeszłym wieku zachowanie szczególnych środków ostrożności nie jest konieczne, jeśli dawka dobową nie jest większa niż 1 gram. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min aksetyl cefuroksymu w postaci tabletek należy stosować ostrożnie. Pacjenci poddawani hemodializie wymagają uzupełniającej dawki cefuroksymu pod koniec każdego zabiegu hemodializy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefuroksym, inne cefalosporyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Występująca w przeszłości natychmiastowa i (lub) ciężka reakcja nadwrażliwości na penicylinę lub na którykolwiek antybiotyk beta-laktamowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli po przyjęciu aksetylu cefuroksymu wystąpią reakcje nadwrażliwości, stosowanie produktu należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe.

Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków o szerokim zakresie działania, długotrwałe stosowanie aksetylu cefuroksymu może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów (np. *Candida*, *Enterococci* i *Clostridium difficile*), który może wymagać przerwania leczenia.

U pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia aksetylem cefuroksymu występuje ciężka biegunka, należy wziąć pod uwagę ryzyko zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Należy odstawić aksetyl cefuroksymu i zastosować odpowiednie leczenie. Stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.8).

Biegunki mogą występować częściej podczas trwającego 20 dni leczenia boreliozy z Lyme.

Długotrwałe stosowanie aksetylu cefuroksymu może prowadzić do nadmiernego namnożenia się drobnoustrojów opornych na ten antybiotyk. Bardzo ważne jest przeprowadzanie dokładnych badań kontrolnych. Jeśli nadkażenie opornymi drobnoustrojami wystąpi podczas leczenia, należy zastosować odpowiednie postępowanie (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania aksetylu cefuroksymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami przewodzenia

pokarmowego, przebiegającymi z wymiotami i biegunką, gdyż w takich stanach nie można zapewnić właściwego wchłaniania leku. Należy wtedy rozważyć podawanie cefuroksymu w postaci pozajelitowej.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu odczynu Jarischa-Herxheimera po zastosowaniu aksetylu cefuroksymu w leczeniu boreliozy z Lyme. Odczyn ten wynika bezpośrednio z bakteriobójczego działania aksetylu cefuroksymu na krętki *Borrelia burgdorferi*. Należy poinformować pacjenta o tej częściej i zazwyczaj samoistnie ustępującej reakcji, która jest wynikiem leczenia boreliozy antybiotykami.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków zwiększających pH soku żołądkowego (patrz punkt 4.5).

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu aksetylu cefuroksymu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Doświadczenie kliniczne w leczeniu boreliozy z Lyme we wczesnym stadium dotyczy wyłącznie dzieci w wieku powyżej 12 lat i dorosłych.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z fenyloketonurią ze względu na zawartość aspartamu w otoczce tabletki.

Xorimax 500 zawiera 0,4 mg aspartamu w tabletkce.

Do oznaczania stężenia glukozy we krwi i osoczu pacjentów otrzymujących aksetyl cefuroksymu zaleca się metody z użyciem oksydazy glukozowej lub heksokinazy. Cefuroksym nie wpływa na wyniki oznaczania stężenia kreatyniny z użyciem alkalicznego pikrynianu (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia cefuroksymem sodu u niektórych dzieci występowało nieznaczne do umiarkowanego pogorszenie słuchu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie leków zwiększających pH soku żołądkowego zmniejsza biodostępność aksetylu cefuroksymu. Zaleca się unikanie takiego leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Należy unikać podawania tetracyklin, antybiotyków makrolidowych lub chloramfenikolu w skojarzeniu z aksetylu cefuroksymem, gdyż leki bakteriostatyczne mogą zakłócać bakteriobójcze działanie cefalosporyn.

Jednoczesne podawanie probenecydu może spowodować zwiększone i utrzymujące się stężenie cefuroksymu w surowicy i w żółci.

Cefuroksym może zakłócać oznaczenie glukozy w moczu z użyciem odczynników zawierających miedź (roztwór Benedicta lub Fehlinga, Clinitest). Do oznaczania stężenia cukru we krwi i w moczu pacjentów otrzymujących aksetyl cefuroksymu zaleca się metody z użyciem oksydazy glukozowej lub heksokinazy (patrz punkt 4.4).

Stosowanie aksetylu cefuroksymu może być przyczyną fałszywie dodatniego odczynu Coombsa. Może to utrudniać wykonanie prób krzyżowych krwi (patrz punkt 4.8).

Cefalosporyny w dużych dawkach należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących silnie działające leki moczopędne, antybiotyki aminoglikozydowe lub amfoterycynę, gdyż takie leczenie skojarzone zwiększa ryzyko działania nefrotoksycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w czasie ciąży

Dostępne dane dotyczące stosowania aksetylu cefuroksymu w czasie ciąży są niewystarczające do

oceny jego ewentualnej szkodliwości. Dotychczasowe badania na zwierzętach nie dowiodły szkodliwego działania. Cefuroksym przenika przez barierę łożyska. Aksetylu cefuroksymu nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Cefuroksym w niewielkim stopniu przenika do mleka kobiecego, dlatego kobiety leczone aksetylem cefuroksymu powinny unikać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu aksetylu cefuroksymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale takie działanie jest mało prawdopodobne.

4.8 Działania niepożądane

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie może prowadzić do wtórnego nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami, np. *Candida*, *Enterococci* i *Clostridium difficile* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, eozynofilia, leukopenia, neutropenia i małopłytkowość.

Bardzo rzadko

Niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często

Reakcja Jarischa-Herxheimera po podaniu aksetylu cefuroksymu w leczeniu boreliozy z Lyme (patrz punkt 4.4).

Rzadko

Choroba posurowicza.

Bardzo rzadko

Anafilaksja.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często

Ból głowy, zawroty głowy.

Bardzo rzadko

Niepokój, nerwowość, splątanie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Biegunka, nudności i wymioty. Częstość biegunki zależy od podawanej dawki i może wynosić do 10% w przypadku stosowania tabletek. Częstość ta jest jeszcze większa (około 13%) podczas dłuższego stosowania w leczeniu (przez 20 dni) boreliozy z Lyme we wczesnym stadium.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, A1AT i LDH) oraz stężenia

bilirubiny w surowicy.

Bardzo rzadko

Żółtaczką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Wysypki skórne, pokrzywka, świąd.

Bardzo rzadko

Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa- Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie naskórka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często

Zwiększone stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Niezbyt często

Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko

Gorączka polekowa.

Badania diagnostyczne

Stosowanie aksetylu cefuroksymu może być przyczyną fałszywie dodatniego odczynu Coombsa. Może to utrudniać wykonanie prób krzyżowych krwi (patrz punkt 4.5).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie cefalosporyn może powodować podrażnienie mózgu prowadzące do drgawek.

W razie przedawkowania stężenie cefuroksymu w surowicy można zmniejszyć metodą hemodializy i dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości ogólne:

Klasyfikacja ATC

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny II generacji

KodATC: J01DC02

Mechanizm działania

Aksetyl cefuroksymu zawdzięcza swoje działanie bakteriobójcze *in vivo* związkowi macierzystemu - cefuroksymowi. Wszystkie cefalosporyny (antybiotyki beta-laktamowe) hamują syntezę ściany komórki i są wybiórczymi inhibitorami syntezy peptydoglikanów. Początkowy etap działania polega na przyłączeniu leku do receptorów komórkowych, tzw. białek wiążących penicyliny (ang. penicillin-binding proteins, PBP). Po przyłączeniu antybiotyku beta-laktamowego do tych receptorów następuje zahamowanie reakcji przeniesienia fragmentu peptydowego i zablokowanie syntezy peptydoglikanu. Końcowym wynikiem jest liza komórki bakteryjnej.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na cefuroksym może być wynikiem jednego lub więcej z następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy. Cefuroksym może być skutecznie hydrolizowany przez poszczególne beta-laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ESBLs) i przez kodowany

- chromosomalnie enzym (AmpC), którego aktywność może być indukowana lub trwale przywrócona u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do cefuroksymu;
 - nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, która ogranicza dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicyliny w drobnoustrojach Gram-ujemnych;
 - usuwanie leku z komórki w mechanizmie pompy jonowej.

Metacyliny-oporne gronkowce (MRS) są odporne na wszystkie obecnie dostępne antybiotyki beta-laktamowe, w tym na cefuroksym.

Penicyliny-oporne *Streptococcus pneumoniae* wykazują oporność krzyżową na cefalosporyny, takie jak cefuroksym, przez modyfikację białek wiążących penicyliny.

Szczepy *H. influenzae* nie wytwarzające beta-laktamaz, odporne na ampicylinę (BLNAR), należy uznać za odporne na cefuroksym, mimo wyraźnej wrażliwości na ten antybiotyk w warunkach *in vitro*.

Szczepy *Enterobacteriaceae*, zwłaszcza *Klebsiella spp.* i *Escherichia coli*, które wytwarzają beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), mogą być klinicznie odporne na leczenie cefalosporynami, mimo stwierdzanej *in vitro* wrażliwości i należy je uznać za odporne.

Stężenia graniczne

Według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards) w 2001 roku ustalono następujące graniczne wartości MIC dla aksetylu cefuroksymu:

Enterobacteriaceae: ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ wrażliwe, ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ odporne

Staphylococcus spp.: ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ wrażliwe, ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ odporne

Haemophilus spp.: ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ wrażliwe, ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ odporne

Streptococcus pneumoniae: ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ wrażliwe, ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ odporne

Streptococcus spp. szczepy inne niż *S. pneumoniae*:

Wyizolowane paciorkowce wrażliwe na penicylinę ($\text{MIC}_{90} \leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$) można uznać za wrażliwe na cefuroksym.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Dla oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie: <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) Koagulazo-ujemne gronkowce (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Tlenowe bakterie Gram-ujemne: <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus rettgeri</i>
Bakterie beztlenowe: <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Inne: <i>Borrelia burgdorferi</i>
Gatunki, wśród których występuje problem oporności nabytej

Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Morganella morganii

Oporne:

Bacteroides fragilis
Clostridium difficile
Enterococci
Listeria monocytogenes
Proteus vulgaris
Pseudomonas spp.
Serratia spp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Po podaniu doustnym aksetyl cefuroksymu wchłania się z przewodu pokarmowego i jest szybko hydrolizowany w błonie śluzowej jelit oraz we krwi, co powoduje uwalnianie substancji czynnej, cefuroksymu, do krwiobiegu. Wchłanianie jest optymalne, gdy aksetyl cefuroksymu przyjmowany jest wkrótce po posiłku (50-60%). W tych warunkach aksetyl cefuroksymu osiąga maksymalne stężenie w surowicy po 2-3 godzinach.

Dystrybucja. Cefuroksym podlega rozległej dystrybucji w organizmie, w tym do płynu opłucnowego, płwociny, kości, płynu maziówkowego i cieczy wodnistej, ale w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga stężenia terapeutyczne tylko w przypadku zapalenia opon mózgowych. Około 50% cefuroksymu obecnego w krwiobiegu związane jest z białkami osocza. Cefuroksym przenika przez barierę łożyska i jest wykrywany w mleku kobiecym.

Metabolizm. Cefuroksym nie jest metabolizowany.

Wydalanie. Większość podanej dawki cefuroksymu jest wydalana w postaci niezmienionej. Około 50% jest wydalane w procesie przesączania kłębuszkowego i około 50% w procesie wydzielania do kanalików nerkowych w ciągu 24 godzin, przy czym większość jest wydalana w ciągu 6 godzin; w moczu osiągane są duże stężenia. Niewielkie ilości cefuroksymu wydalane są z żółcią. Probenecyd konkuruje z cefuroksymem w procesie wydzielania do kanalików nerkowych, co powoduje większe i dłużej utrzymujące się stężenie cefuroksymu w osoczu. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 60 do 90 minut i jest dłuższy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u noworodków.

Dializa zmniejsza stężenie cefuroksymu w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niekliniczne obserwowano po podaniu dawek znacznie większych od maksymalnych dawek stosowanych u ludzi, dlatego nie mają one znaczenia dla klinicznego stosowania aksetylu cefuroksymu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Sodu laurylosiarczan
Kopowidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Mannitol, granulowany

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Talk

Otoczka

Mannitol
Skrobia ziemniaczana, rozpuszczalna
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Aspartam (E951)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.2 Okres ważności

Blister miękki Aluminium/Aluminium	3 lata
Blister Aluminium/Aluminium	3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister miękki Aluminium/Aluminium: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Blister Aluminium /Aluminium: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak szczególnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister miękki Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Blister Aluminium /Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11696

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

01.07.2005/15.03.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011 -03- 15

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15