

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zinnat 125 mg/5 ml
Zinnat 250 mg/5 ml
granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zinnat 125 mg/5 ml
125 mg cefuroxímu v 5 ml (vo forme 150 mg cefuroxím-axetilu).

Zinnat 250 mg/5 ml
250 mg cefuroxímu v 5 ml (vo forme 300 mg cefuroxím-axetilu).

Pomocné látky so známym účinkom

Zinnat 125 mg/5 ml
Obsahuje 0,021 g aspartámu (E951) v 5 ml dávke.
Obsahuje 3,1 g sacharózy v 5 ml dávke.
Obsahuje 6 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml dávke.
Obsahuje 4,5 mg benzylalkoholu (E1519) v 5 ml dávke.

Zinnat 250 mg/5 ml
Obsahuje 0,045 g aspartámu (E951) v 5 ml dávke.
Obsahuje 2,3 g sacharózy v 5 ml dávke.
Obsahuje 4,6 mg benzylalkoholu (E1519) v 5 ml dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

granulát na perorálnu suspenziu

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zinnat je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí vo veku od 3 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).

- Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída.
- Akútna bakteriálna sinusitída.
- Akútna otitis media.
- Akútne exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc.
- Cystitída.
- Pyelonefritída.
- Nekomplikované infekcie kože a mäkkých tkanív.
- Liečba skorých štádií Lymfoborliózy.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie pre náležité používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajný cyklus liečby trvá sedem dní (môže sa pohybovať v rozmedzí od piatich do desiatich dní). Pri stanovovaní dávky na liečbu infekcie je potrebné vziať do úvahy:

- predpokladané patogény a ich pravdepodobná citlivosť na cefuroxím axetil
- závažnosť a miesto infekcie
- vek, hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

Dĺžka liečby sa má určiť podľa typu infekcie a odpovede pacienta a všeobecne nemá byť dlhšia, ako sa odporúča.

Tabuľka 1. Dospelí a deti (≥ 40 kg)

Indikácia	Dávkovanie
Akútna tonzilitída a faryngitída, akútna bakteriálna sinusitída	250 mg dvakrát denne
Akútna otitis media	500 mg dvakrát denne
Akútne exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc	500 mg dvakrát denne
Cystitída	250 mg dvakrát denne
Pyelonefritída	250 mg dvakrát denne
Nekomplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	250 mg dvakrát denne
Lymfská borelióza	500 mg dvakrát denne počas 14 dní (rozmedzie od 10 do 21 dní)

Tabuľka 2. Deti (< 40 kg) (pozri aj tabuľku 3 a 4)

Indikácia	Dávkovanie
Akútna tonzilitída a faryngitída	10 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Akútne otitis media	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Akútna bakteriálna sinusitída	10 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Cystitída	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Pyelonefritída	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne počas 10 až 14 dní
Nekomplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne
Lymfská borelióza	15 mg/kg dvakrát denne, maximálne 250 mg dvakrát denne počas 14 dní (v rozmedzí 10 až 21 dní)

Nie sú skúsenosti s použitím Zinnatu u detí mladších ako 3 mesiace.

U dojčiat (vo veku od 3 mesiacov) a detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg je vhodnejšie upraviť dávkovanie podľa hmotnosti.

Tablety cefuroxím-axetilu a granulát na perorálnu suspenziu cefuroxím-axetilu nie sú biologicky rovnocenné a nie sú zameniteľné na báze miligram k miligramu (pozri časť 5.2).

Nasledujúce dve tabuľky, rozdelené podľa hmotnosti, slúžia ako návod na zjednodušené podávanie viacdávkovej suspenzie s koncentráciou 125 mg/5 ml alebo 250 mg/5 ml napríklad pomocou odmerky (5 ml), ak je poskytnutá, a na podanie lieku.

Tabuľka 3. Dávka 10 mg/kg pre deti vo veku 3 mesiacov a staršie a s hmotnosťou < 40 kg

Hmotnosť (kg)	Dávka (mg) dvakrát denne	Objem rekonštituovanej suspenzie na dávku (ml)	
		125 mg/5 ml	250 mg/5 ml
4 až 6	40 až 60	2,5	-
6 až 12,5	60 až 125	2,5 až 5	-
12,5 až 25	125 až 250	5 až 10	2,5 až 5
Viac ako 25	250	10	5

Tabuľka 4. Dávka 15 mg/kg pre deti vo veku 3 mesiace a staršie a s hmotnosťou < 40 kg

Hmotnosť (kg)	Dávka (mg) dvakrát denne	Objem rekonštituovanej suspenzie na dávku (ml)	
		125 mg/5ml	250 mg/5ml
4 až 6	60 až 90	2,5 až 5	-
6 až 12	90 až 180	5 až 7,5	2,5 až 5
12 až 16	180 až 240	7,5 až 10	5
Viac ako 16	250	10	5

Spolu s viacdávkovou fľaškou sa môže dodávať dávkovacia striekačka, aby sa zvýšila miera dodržiavania liečby a zlepšila presnosť dávkovania u veľmi malých detí.

V prípade potreby sa dávkovacia striekačka môže použiť aj u starších detí (pozri dávkovacie tabuľky uvedené nižšie).

Pri dávkovaní 10 mg/kg za použitia 125 mg/5 ml suspenzie sa u dieťaťa s telesnou hmotnosťou „TH“ v kg vypočíta potrebný počet ml suspenzie nasledovne: $(10 \times TH \times 5)/125$.

Pri dávkovaní 10 mg/kg za použitia 250 mg/5 ml suspenzie sa u dieťaťa s telesnou hmotnosťou „TH“ v kg vypočíta potrebný počet ml suspenzie nasledovne: $(10 \times TH \times 5)/250$.

V nasledujúcej tabuľke je uvedených niekoľko príkladov dávok vypočítaných pre pediatrickú dávkovaciu striekačku, ktoré sú vyjadrené v ml alebo mg na základe telesnej hmotnosti dieťaťa v kg.

Tabuľka 5. 10 mg/kg/dávka (pediatrická dávkovacia striekačka)

		Objem rekonštituovanej suspenzie na dávku (ml)	
Telesná hmotnosť dieťaťa (kg)	Dávka podávaná dvakrát denne (mg)	125 mg/5 ml dávka podávaná dvakrát denne	250 mg/5 ml dávka podávaná dvakrát denne

4	40	1,6	0,8
6	60	2,4	1,2
8	80	3,2	1,6
10	100	4,0	2,0
12	120	4,8	2,4
14	140	5,6	2,8

Pri dávkovaní 15 mg/kg za použitia 125 mg/5 ml suspenzie sa u dieťaťa s telesnou hmotnosťou „TH“ v kg vypočíta potrebný počet ml suspenzie nasledovne: $(15 \times TH \times 5)/125$.

Pri dávkovaní 15 mg/kg za použitia 250 mg/5 ml suspenzie sa u dieťaťa s telesnou hmotnosťou „TH“ v kg vypočíta potrebný počet ml suspenzie nasledovne: $(15 \times TH \times 5)/250$.

V nasledujúcej tabuľke je uvedených niekoľko príkladov dávok vypočítaných pre pediatrickú dávkovaciu striekačku, ktoré sú vyjadrené v ml alebo mg na základe telesnej hmotnosti dieťaťa v kg.

Tabuľka 6. 15 mg/kg/dávka (pediatrická dávkovacia striekačka)

Telesná hmotnosť dieťaťa (kg)	Dávka podávaná dvakrát denne (mg)	Objem rekonštituovanej suspenzie na dávku (ml)	
		125 mg/5 ml dávka podávaná dvakrát denne	250 mg/5 ml dávka podávaná dvakrát denne
4	60	2,4	1,2
6	90	3,6	1,8
8	120	4,8	2,4
10	150	6,0	3,0
12	180	7,2	3,6
14	210	8,4	4,2

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť cefuroxím-axetilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené. Cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami. U pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek sa odporúča znížiť dávku cefuroxímu tak, aby sa vykompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie. Cefuroxím sa z organizmu efektívne odstraňuje dialýzou.

Tabuľka 7. Odporúčané dávky Zinnatu pri poruche funkcie obličiek

<u>Klírens kreatinínu</u>	<u>T_{1/2} (hod)</u>	<u>Odporúčané dávkovanie</u>
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	1,4 - 2,4	nie je potrebná žiadna úprava dávky, podáva sa štandardná dávka 125 mg až 500 mg dvakrát denne
10 - 29 ml/min/1,73 m ²	4,6	podáva sa štandardná individuálna dávka každých 24 hodín
< 10 ml/min/1,73 m ²	16,8	podáva sa štandardná individuálna dávka každých 48 hodín
Počas hemodialýzy	2 - 4	na konci každej dialýzy sa má podať jedna dodatočná štandardná individuálna dávka

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami, prítomnosť poruchy funkcie pečene zrejme nebude mať žiaden vplyv na farmakokinetiku cefuroxímu.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Suspenzia cefuroxím-axetilu sa má užívať s jedlom, aby sa zaistila optimálna absorpcia.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

V závislosti od dávkovania sú k dispozícii iné formy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na cefuroxím alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so známou precitlivosťou na cefalosporínové antibiotiká.

Anamnéza závažných reakcií z precitlivosti (napr. anafylaktické reakcie) na akékoľvek iné typy betalaktámových liečiv (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

Osobitnú obozretnosť si vyžadujú pacienti, ktorí v minulosti mali alergickú reakciu na penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, keďže existuje riziko skríženej precitlivosti. Tak ako pri všetkých betalaktámových antibakteriálnych látkach, boli hlásené závažné a občas fatálne reakcie z precitlivosti. Boli hlásené reakcie z precitlivosti, ktoré progredovali do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny artériospazmus, ktorý môže vyústiť do infarktu myokardu, pozri časť 4.8). V prípade závažných reakcií z precitlivosti sa musí liečba cefuroxímom ihneď ukončiť a musia sa prijať náležité pohotovostné opatrenia.

Pred začiatkom liečby treba zistiť, či má pacient v anamnéze závažné reakcie z precitlivosti na cefuroxím, na iné cefalosporíny alebo na akýkoľvek iný typ betalaktámovej látky. Vyžaduje sa obozretnosť, ak sa cefuroxím podáva pacientom, ktorí majú v anamnéze nezávažnú precitlivosť na iné betalaktámové látky.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCARS)

V súvislosti s liečbou cefuroxímom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8), zahŕňajúce: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pacienti majú byť pri predpisovaní lieku oboznámení s prejavmi a príznakmi a majú byť pozorne sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa objavia prejavy a príznaky svedčiace o týchto reakciách, liečba cefuroxímom sa má ihneď ukončiť a má sa zväziť alternatívna liečba. Ak sa u pacienta počas užívania cefuroxímu vyskytla závažná reakcia, ako napríklad SJS, TEN alebo DRESS, liečba cefuroxímom sa u tohto pacienta nesmie nikdy opäť začať.

Jarischova-Herxheimerova reakcia

Po liečbe Lymskej boreliózy cefuroxím-axetilom bola pozorovaná Jarischova-Herxheimerova reakcia. Je priamym dôsledkom baktericídneho účinku cefuroxím-axetilu na baktériu vyvolávajúcu Lymeskú boreliózu, spirochétu *Borrelia burgdorferi*. Pacientov treba uistiť, že sa jedná o častú a zvyčajne spontánne ustupujúcu reakciu, ktorá je následkom antibiotickej liečby Lymskej boreliózy (pozri časť 4.8).

Pomnoženie necitlivých mikroorganizmov

Podobne ako pri iných antibiotikách, použitie cefuroxím-axetilu môže mať za následok pomnoženie kvasiniek rodu *Candida*. Pri dlhodobom podávaní môže dôjsť k pomnoženiu necitlivých mikroorganizmov (napr. enterokoky, *Clostridioides difficile*), čo si môže vyžiadať prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Pseudomembranózna kolitída súvisiaca s podávaním antibakteriálnych látok bola hlásená takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach, vrátane cefuroxímu, a jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Táto diagnóza sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania cefuroxímu alebo bezprostredne po jeho vysadení (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby cefuroxímom a podanie špecifickej liečby zameranej na *Clostridioides difficile*. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, sa nemajú podávať (pozri časť 4.8).

Interferencia s diagnostickými testami

Použitie cefuroxímu je spájané s pozitívou Coombsovho testu, čo môže interferovať s krížovou krvnou skúškou (pozri časť 4.8).

Keďže pri stanovení glykémie ferikyanidovou metódou môže dôjsť k falošnej negativite, u pacientov liečených cefuroxím-axetilom sa na stanovenie hladín glukózy v krvi/plazme odporúča používať buď glukózooxidázovú, alebo hexokinázovú metódu.

Dôležité informácie o pomocných látkach

Pri liečbe pacientov s diabetom treba vziať do úvahy obsah sacharózy v suspenzii a granuláte cefuroxím-axetilu a náležite ich o tom informovať.

Zinnat 125 mg/5 ml

Obsahuje 0,021 g aspartámu (E951) v 5 ml dávke. Aspartám je zdroj fenylalanínu a preto sa má používať s opatnosťou u pacientov s fenylketonúriou.

Obsahuje 3,1 g sacharózy v 5 ml dávke. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Obsahuje 6 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml dávke.

Obsahuje 4,5 mg benzylalkoholu (E1519) v 5 ml dávke. Benzylalkohol môže vyvolať alergické reakcie. Benzylalkohol sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, alebo počas gravidity alebo dojčenia kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza). Vysoké množstvá benzylalkoholu sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie. Okrem toho sa treba vyhnúť používaniu suspenzie cefuroxím axetilu dlhšie ako týždeň u malých detí (mladších ako 3 roky), pokiaľ to nie je klinicky potrebné, kvôli riziku akumulácie.

Zinnat 250 mg/5 ml

Obsahuje 0,045 g aspartámu (E951) v 5 ml dávke. Aspartám je zdroj fenylalanínu a preto sa má používať s opatnosťou u pacientov s fenylketonúriou.

Obsahuje 2,3 g sacharózy v 5 ml dávke. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Obsahuje 4,6 mg benzylalkoholu (E1519) v 5 ml dávke. Benzylalkohol môže vyvolať alergické reakcie. Benzylalkohol sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, alebo počas gravidity alebo dojčenia kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza). Vysoké množstvá benzylalkoholu sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie. Okrem toho sa treba vyhnúť používaniu suspenzie cefuroxím axetilu dlhšie ako týždeň u malých detí (mladších ako 3 roky), pokiaľ to nie je klinicky potrebné, kvôli riziku akumulácie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré znižujú kyslosť žalúdočných štiav, môžu spôsobiť nižšiu biologickú dostupnosť cefuroxím-axetilu v porovnaní s biologickou dostupnosťou po jeho podaní nalačno a majú tendenciu rušiť účinok zvýšenej absorpcie po jedle.

Cefuroxím sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Súbežné podávanie probenecidu sa neodporúča. Súbežné podávanie probenecidu významne zvyšuje maximálnu koncentráciu, plochu pod krivkou závislosti koncentrácie v sére od času a eliminačný polčas cefuroxímu.

Ak sa cefuroxím používa súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, môže to spôsobiť zvýšené hodnoty INR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití cefuroxímu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na graviditu, embryonálny alebo fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Zinnat sa má predpisovať gravidným ženám iba vtedy, keď prínos prevažuje nad rizikami.

Dojčenie

Cefuroxím sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka. Pri podávaní terapeutických dávok sa nežiaduce účinky neočakávajú, i keď nemožno vylúčiť riziko vzniku hnačky a mykotickej infekcie slizníc. Vzhľadom na tieto účinky sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Cefuroxím sa má používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrovúcim lekárom.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch cefuroxím-axetilu na fertilitu u ľudí. Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nakoľko tento liek môže spôsobiť závraty, pacientov treba upozorniť, aby boli pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú pomnoženie kvasiniek rodu *Candida*, eozinofília, bolesť hlavy, závraty, gastrointestinálne ťažkosti a prechodné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov.

Kategórie frekvencie výskytu priradené k ďalej uvedeným nežiaducim reakciám sú odhadmi, pretože pri väčšine reakcií neboli k dispozícii vhodné údaje (napríklad z placebo kontrolovaných štúdií) pre výpočet výskytu. Výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s cefuroxím-axetilom sa okrem toho môže líšiť podľa indikácie.

Na určenie frekvencie výskytu veľmi častých až zriedkavých nežiaducich účinkov sa použili údaje získané z rozsiahlych klinických štúdií. Frekvencie výskytu priradené k všetkým ostatným nežiaducim účinkom (t.j. k tým, ktoré sa vyskytovali u $< 1/10\ 000$) boli určené hlavne pomocou údajov získaných v období po uvedení lieku na trh a vypovedajú skôr o miere hlásenia ako o skutočnej frekvencii. Údaje z placebom kontrolovaných štúdií neboli k dispozícii. V prípadoch, v ktorých bol výskyt vypočítaný podľa údajov z klinických štúdií, vychádzal takýto výskyt z údajov súvisiacich s liekom (hodnotených skúšajúcim). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie, súvisiace s liečbou všetkých stupňov závažnosti, sú ďalej uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, frekvencie výskytu a stupňa závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie výskytu sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$ a neznáme (z dostupných údajov).

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Neznáme</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	pomnoženie kvasiniek rodu <i>Candida</i>		pomnoženie baktérie <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	eozinofília	pozitivita Coombsovho testu, trombocytopénia, leukopénia (niekedy závažného stupňa)	hemolytická anémia
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>			Kounisov syndróm
<u>Poruchy imunitného systému</u>			lieková horúčka, sérová choroba, anafylaxia, Jarischova-Herxheimerova reakcia
<u>Poruchy nervového systému</u>	bolesť hlavy, závraty		
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	hnačka, nauzea, bolesť brucha	vracanie	pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4.)
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	prechodné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov		žltacka (hlavne cholestatická), hepatitída
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		kožné vyrážky	urtikária, pruritus, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (exantémová nekrolýza) (pozri <i>Poruchy imunitného systému</i>), angioneurotický edém, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<p><i>Popis vybraných nežiaducich reakcií</i></p> <p>Cefalosporíny sú skupina liečiv, ktoré majú tendenciu sa absorbovať na povrch membrán erytrocytov a tam reagovať s protilátkami proti lieku, čo vedie k pozitívite Coombsovho testu (čo môže interferovať s krížovou krvnou skúškou) a veľmi zriedkavo aj k hemolytickej anémii.</p> <p>Pozorovaný bol prechodný vzostup hladín pečeňových enzýmov v sére, ktorý je zvyčajne reverzibilný.</p>			

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil cefuroxím-axetilu u detí sa zhoduje s profilom zisteným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k neurologickým poruchám zahŕňajúcim encefalopatiu, kŕče a kómu. Príznaky predávkovania sa môžu vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa dávka vhodným spôsobom neznižuje (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hladiny cefuroxímu v sére je možné znížiť hemodialýzou a peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny druhej generácie
ATC kód: J01DC02

Mechanizmus účinku

Cefuroxím-axetil sa prostredníctvom esterázových enzýmov hydrolyzuje na účinné antibiotikum, cefuroxím.

Cefuroxím inhibuje syntézu bakteriálnej bunkovej steny po naviazaní sa na proteíny viažuce penicilín (*penicillin binding proteins* - PBP). Výsledkom je narušenie biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykánu), čo vedie k lýze a smrti bakteriálnej bunky.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na cefuroxím môže byť zapríčinená jedným alebo viacerými z nasledujúcich mechanizmov:

- hydrolyza betalaktamázami; vrátane (ale nie výhradne) betalaktamázami s rozšíreným spektrom účinku (*extended-spectrum beta-lactamases* - ESBL) a enzýmami AmpC, ktoré môžu byť pri niektorých aeróbných gramnegatívnych bakteriálnych druhoch indukované alebo trvale dereprimované;
- znížená afinita proteínov viažucich penicilín k cefuroxímu;
- nepriepustnosť vonkajšej membrány, ktorá obmedzuje prístup cefuroxímu k proteínom viažucim penicilín pri gramnegatívnych baktériách;
- bakteriálne efluxné pumpy.

U organizmov, ktoré získali rezistenciu na iné injekčné cefalosporíny sa predpokladá, že budú rezistentné na cefuroxím.

V závislosti od mechanizmu rezistencie môžu organizmy so získanou rezistenciou na penicilíny preukázať zníženú citlivosť alebo rezistenciu na cefuroxím.

Hraničné hodnoty cefuroxím-axetilu

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - EUCAST) verzia 13, platná od 1. januára 2023, sú nasledovné:

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty (mg/l)	
	C ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> ^{1, 2}	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Poznámka ³	Poznámka ³
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	Poznámka ⁴	Poznámka ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4
<p>¹ Hraničné hodnoty cefalosporínov pre <i>Enterobacterales</i> detegujú všetky klinicky významné mechanizmy rezistencie (vrátane ESBL a plazmidom kódovaného AmpC). Niektoré izoláty, ktoré produkujú betalaktamázy, sú citlivé na cefalosporíny 3. alebo 4. generácie pri uvedených hraničných hodnotách a majú sa hlásiť ako testované, t.j. prítomnosť alebo absencia ESBL sama o sebe nemá vplyv na kategorizáciu citlivosti. Detekcia a charakterizácia ESBL sa odporúča na účely kontroly verejného zdravia a infekcií.</p> <p>² Iba nekomplikované infekcie močových ciest (urinary tract infections, UTI), <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. (okrem <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. a <i>P. mirabilis</i>.</p> <p>³ Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny je odvodená od citlivosti cefoxitínu, okrem cefixímu, ceftazidímu, ceftazidím-avibaktámu, ceftibuténu a ceftolozán-tazobaktámu, ktoré nemajú stanovené hraničné hodnoty a nemajú sa používať pri stafylokokových infekciách. V prípade látok podávaných perorálne je potrebné dbať na dosiahnutie dostatočnej expozície v mieste infekcie. Ak sú cefotaxím a ceftriaxón hlásené pri stafylokokoch citlivých na meticilín, mali by sa uviesť ako „citlivé, zvýšená expozícia“ (I). Niektoré <i>S. aureus</i> rezistentné na meticilín sú citlivé na ceftarolín a ceftobiprol.</p> <p>⁴ Citlivosť streptokokov skupiny A, B, C a G na cefalosporíny je odvodená od citlivosti na benzylpenicilín.</p>		

C=citlivé, štandardný dávkovací režim; I=citlivé, zvýšená expozícia; R=rezistentné

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť cefuroxím-axetilu je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

In vitro je cefuroxím zvyčajne účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom.

Zvyčajne citlivé druhy
<u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)* <i>Kaoguláza negatívny staphylococcus</i> (citlivý na meticilín) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatívne aeróby:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochéty:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Mikroorganizmy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

<u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegatívne aeróby:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (iné ako <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp.
<u>Grampozitívne anaeróby:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegatívne anaeróby:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Inherentne rezistentné mikroorganizmy
<u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatívne aeróby:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gramnegatívne anaeróby:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Iné:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

* Každý *S. aureus* rezistentný na meticilín je rezistentný aj na cefuroxím.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa cefuroxím-axetil absorbuje z gastrointestinálneho traktu a v črevnej sliznici a krvi sa rýchlo hydrolyzuje na cefuroxím, ktorý sa uvoľňuje do krvného obehu. K optimálnej absorpcii dochádza po užití cefuroxím-axetilu krátko po jedle.

Po podaní tabliet cefuroxím-axetilu sa maximálne hladiny v sére (2,1 mikrogramu/ml po 125 mg dávke; 4,1 mikrogramu/ml po 250 mg dávke; 7,0 mikrogramu/ml po 500 mg dávke a 13,6 mikrogramu/ml po 1 000 mg dávke) dosiahnu približne o 2 až 3 hodiny po dávke podanej s jedlom. Rýchlosť absorpcie cefuroxímu zo suspenzie je v porovnaní s tabletami pomalšia, čo vedie

k neskorším, nižším maximálnym hladinám v sére a zníženej systémovej biologickej dostupnosti (nižšej o 4 až 17 %). Perorálna suspenzia cefuroxím-axetilu nebola biologicky rovnocenná s tabletami cefuroxím-axetilu, keď sa skúšala u zdravých dospelých, a preto nie je zameniteľná na báze miligram k miligramu (pozri časť 4.2). Farmakokinetika cefuroxímu je lineárna v celom rozmedzí perorálne podávanej dávky 125 až 1 000 mg. Po opakovanom perorálnom podávaní dávky 250 až 500 mg nedošlo ku kumulácii cefuroxímu.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny sa udáva v rozmedzí 33 až 50 % v závislosti od metodiky stanovenia. Po podaní jednorazovej dávky cefuroxím-axetilu vo forme 500 mg tablety 12 zdravým dobrovoľníkom bol zdanlivý distribučný objem 50 l (CV % = 28 %). Koncentrácie cefuroxímu prevyšujúce minimálne inhibičné hladiny pre bežné patogény možno dosiahnuť v mandliach, v tkanivách prínosových dutín, v sliznici priedušiek, v kostiach, v pleurálnej tekutine, kĺbovej tekutine, synoviálnej tekutine, intersticiálnej tekutine, v žlči, spúte a v komorovom moku. Cefuroxím prechádza hematoencefalickou bariérou, keď sú zapálené meningy.

Biotransformácia

Cefuroxím sa nemetabolizuje.

Eliminácia

Polčas v sére je medzi 1 až 1,5 hodinou. Cefuroxím sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Renálny klírens sa pohybuje v rozmedzí od 125 do 148 ml/min/1,73 m².

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Medzi mužmi a ženami sa nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike cefuroxímu.

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je nutné žiadne osobitné opatrenie pri podávaní dávok do zvyčajnej maximálnej dávky 1 g denne. U starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek; preto sa má dávka pre starších pacientov upraviť podľa funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

U starších dojčiat (vo veku > 3 mesiace) a u detí je farmakokinetika cefuroxímu podobná farmakokinetike pozorovanej u dospelých.

Nie sú k dispozícii údaje z klinických štúdií týkajúce sa použitia cefuroxím-axetilu u detí mladších ako 3 mesiace.

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť cefuroxímu u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené. Cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami. Preto sa, podobne ako pri všetkých takýchto antibiotikách, u pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek (t.j. $Cl_{cr} < 30$ ml/minúta) odporúča znížiť dávku cefuroxímu tak, aby sa vykompenzovalo jeho pomalšie vylučovanie (pozri časť 4.2). Cefuroxím sa z organizmu efektívne odstraňuje dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže cefuroxím sa vylučuje prevažne obličkami, prítomnosť poruchy funkcie pečene zrejme nebude mať žiaden vplyv na farmakokinetiku cefuroxímu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že pri cefalosporínoch je najdôležitejším farmakokineticko-farmakodynamickým indexom korelujúcim s účinnosťou *in vivo* percentuálny podiel dávkovacieho intervalu (%T), počas ktorého koncentrácia neviazaného cefuroxímu zostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC, *minimum inhibitory concentration*) cefuroxímu pre jednotlivé cieľové druhy mikroorganizmov (t.j. %T > MIC).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili; nie sú však dôkazy, ktoré by svedčili o karcinogénnom potenciáli.

Účinok gamaglutamyltranspeptidázy v moči potkanov je inhibovaný rôznymi cefalosporínmi, pri cefuroxíme je však stupeň inhibície nižší. Toto môže mať význam pri interferencii v klinických laboratórnych vyšetreniach u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Zinnat 125 mg/5 ml

Aspartám (E951)

Xantánová guma

Draselná soľ acesulfámu (E950)

Povidón K30

Kyselina stearová

Sacharóza

Ovocná (tutti-frutti) príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520) a benzylalkohol (E1519))

Čistená voda

Zinnat 250 mg/5 ml

Aspartám (E951)

Xantánová guma

Draselná soľ acesulfámu (E950)

Povidón K30

Kyselina stearová

Sacharóza

Ovocná (tutti-frutti) príchuť (obsahuje benzylalkohol (E1519))

Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Počas liečby cefalosporínmi bola hlásená pozitivita Coombsovho testu – tento jav môže interferovať s krížovou krvnou skúškou.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti granulátu na prípravu suspenzie je 24 mesiacov od dátumu výroby.

Prípravená suspenzia sa môže používať až 10 dní, keď sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po príprave suspenzie Zinnatu, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Zinnat sa dodáva ako suchý, biely až sivobiely granulát s ovocnou (tutti-frutti) príchuťou. Po príprave podľa návodu obsahuje 5 ml suspenzie 125 mg alebo 250 mg cefuroxímu (vo forme cefuroxím-axetilu).

Dodáva sa vo viacdávkových fľaškách z tmavého skla typu III s uzáverom obsahujúcim tepelne zaplombovanú membránu, ktoré sú v súlade s požiadavkami Európskeho liekopisu a umožňujú prípravu 40 ml, 50 ml, 60 ml, 70 ml, 80 ml alebo 100 ml suspenzie obsahujúcej 125 mg/5 ml cefuroxímu alebo 50 ml, 60 ml, 70 ml alebo 100 ml suspenzie obsahujúcej 250 mg/5 ml cefuroxímu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Návod na prípravu/podávanie

Pred užitím lieku treba obsah fľašky silno pretrepať.

Prípravená suspenzia sa môže používať až 10 dní, keď sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

V prípade potreby sa suspenzia Zinnatu z viacdávkových fliašiek môže ďalej nariediť v studených ovocných džúsoch alebo v mliečnych nápojoch a potom sa má ihneď užiť.

Upozorňujeme, že príprava suspenzie Zinnatu pred podaním prvej dávky bude trvať dlhšie ako jednu hodinu. To zahŕňa čas, aby suspenzia "odstála" v chladničke.

1. Potraste fľaškou, aby sa jej obsah stal voľne sypkým. Všetok granulát by sa mal voľne pohybovať vo fľaške. Snímte uzáver fľašky a odstráňte tepelne zaplombovanú membránu. Ak je membrána poškodená, alebo ak chýba, liek treba vrátiť do lekárne.
2. Pripravte si studenú vodu v celkovom objeme uvedenom na škatuľke a na štítku na fľaške alebo do priloženého odmerného pohárika (ak je pribalený) nalejte studenú vodu po rysku. Ak ste vodu predtým prevarili, pred naliatím sa musí nechať vychladnúť na izbovú teplotu. Nemiešajte Zinnat granulát na perorálnu suspenziu s horúcimi alebo teplými tekutinami. Musí sa použiť studená voda, aby sa zabránilo prílišnému zhutnutiu suspenzie.
3. Do fľašky nalejte celé množstvo studenej vody z odmerného pohárika (alebo celé množstvo vody, ktoré je uvedené na škatuľke a štítku na fľaške). Vráťte uzáver späť na fľašku. Nechajte fľašku postáť, aby voda úplne nasiakla do granulátu; malo by to trvať približne 1 minútu.
4. Prevráťte fľašku hore dnom a jej obsah dôkladne pretrepávajte (aspoň 15 sekúnd), až kým sa všetok granulát nezmieša s vodou.
5. Prevráťte fľašku ústím nahor a jej obsah dôkladne pretrepávajte aspoň jednu minútu, až kým sa všetok granulát nezmieša s vodou.

Suspenziu Zinnatu ihneď uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C (neuchovávajte ju v mrazničke) a pred odobratím prvej dávky ju nechajte aspoň 1 hodinu odstáť. Prípravená suspenzia sa

má po celú dobu uchovávaní uchovávať v chladničke. Ak sa pripravená suspenzia uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C môže sa používať až 10 dní.

Obsah fľašky dôkladne pretrepte pred odobratím každej dávky. Na podanie dávky je poskytnutá dávkovacia striekačka alebo odmerka.

Pokyny na použitie dávkovacej striekačky (ak je dodávaná)

1. Snímte uzáver z fľašky a vsuňte adaptér striekačky do hrdla fľašky. Vtlačte ho úplne, až kým nebude adaptér pevne priliehať k hrdlu fľašky. Fľašku a striekačku prevráťte hore dnom.
2. Ťahajte piest z valca striekačky, až kým nebude okraj piestu v jednej úrovni s ryskou na valci zodpovedajúcou potrebnej dávke.
3. Prevráťte fľašku a striekačku ústím nahor. Pridržte striekačku a piest tak, aby sa piest nepohol a vytiahnite striekačku z fľašky, pričom plastový adaptér ponechajte v hrdle fľašky.
4. Pacientovi sediacemu vo vzpriamenej polohe vložte hrot striekačky do úst tak, že ho nasmerujete k vnútornej strane líca.
5. Tlačte piest striekačky pomaly, aby z nej liek vyšiel bez toho, že by spôsobil dusenie. NEVYSTREKNITE liek prúdom.
6. Po podaní dávky vráťte uzáver späť na fľašku bez toho, že by ste z nej vytiahli plastový adaptér. Striekačku rozoberte a dôkladne ju umyte v čistej vode. Piest a valec striekačky nechajte voľne uschnúť.

Pripravená suspenzia ani suchý granulát sa nesmú miešať s horúcimi tekutinami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zinnat 125 mg/5 ml: 15/0390/92-C/S
Zinnat 250 mg/5 ml: 15/0246/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. jún 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júl 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023