

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ксоримакс 250 mg обложени таблети

Ксоримакс 500 mg обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ксоримакс 250 mg: 1 таблета содржи 300,72 mg цефуроксим аксетил што одговара на 250 mg цефуроксим.

Ксоримакс 500 mg: 1 таблета содржи 601,44 mg цефуроксим аксетил што одговара на 500 mg цефуроксим.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложени таблети

Ксоримакс 250 mg : бели до слабо жолтеникави, биконвексни, обложени таблети, со разделна линија на двете страни

Ксоримакс 500 mg: бели до слабо жолтеникави, биконвексни, обложени таблети

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Цефуроксим аксетил е индициран за лекување на слаби до умерено сериозни инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на цефуроксим, како што се:

- инфекции на горните респираторни патишта: акутен отитис медиа, синуситис, тонзилитис и фарингитис,
- акутен бронхитис, акутни влошувања на хроничен бронхитис,
- некомплицирани инфекции на долните уринарни патишта: циститис,
- инфекции на кожата и мекото ткиво: фурунгулоза, пиодермија и импетиго,

- лекување на ран стадиум на Lyme-ска болест (стадиум I) и последователна превенција на подоцнежни компликации кај возрасни и деца над 12 години.

Треба да се земат во предвид официјалните локални протоколи (на пр., националните препораки) за соодветна употреба на антибактериски лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Ксоримакс таблетите се обложени за да се маскира нивниот вкус: тие не треба да се џвакаат.

Вообичаеното времетраење на терапијата изнесува 7 дена (се движи од 5 до 10 дена). Во случај на фаринготонзилитис предизвикан од *Streptococcus pyogenes* индицирана е терапија од најмалку 10 дена. Лекувањето на рана Lyme-ска болест треба да трае 20 дена. За да се постигне оптимална апсорпција цефуроксим аксетил таблетите треба да се земаат непосредно по оброците.

Дозата зависи од сериозноста на инфекцијата. За сериозни инфекции се препорачуваат парентерални форми на цефуроксим. Доколку е потребно при лекување на пневмонија и акутни влошувања на хроничен бронхитис, терапијата може да се започне со парентерална употреба на цефуроксим натриум и да се продолжи со орална терапија со цефуроксим аксетил.

Шема на дозирање за таблетите:

Возрасни и деца над 12 години	Дозирање
Инфекции на горните респираторни патишта	250 (-500) mg два пати на ден
Инфекции на долните респираторни патишта	500 mg два пати на ден
Неkomplицирани инфекции на долните уринарни патишта	125 – 250 mg два пати на ден
Инфекции на кожата и мекото ткиво	250 – 500 mg два пати на ден
Ран тип на Lyme-ска болест	500 mg два пати на ден во период од 20 дена
Деца од 5 до 12 години	
Горе споменатите индикации, ако се соодветни за оваа возрасна популација	125 – 250 mg два пати на ден
Акутен отитис медиа	250 mg два пати на ден

Деца под 5 годишна возраст:

Ксоримакс таблетите не се соодветни за употреба кај деца на возраст под 5 години. За пациенти од оваа старосна група се препорачува употреба на перорална суспензија. Нема искуства кај деца под 3 месечна возраст.

Режим на дозирање при бубрежно оштетување, кај пациенти на дијализа и постари пациенти:

Не е неопходна специјална претпазливост кај пациенти со бубрежно оштетување или кај постари пациенти, ако дневната доза не надминува 1 грам. Кај пациенти со бубрежно оштетување и клиренс на креатинин под 20 ml/мин цефуроксим аксетил таблетите треба да се дозираат внимателно. Кај пациенти на хемодијализа потребна е дополнителна доза на цефуроксим на крајот на секој третман на дијализа.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на цефуроксим или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Пациенти со позната преосетливост на цефалоспорински антибиотици. Историја на сериозни хиперсензитивни реакции (на пр. анафилактична реакција) на било кој друг тип на бета-лактамски антибактериски агенси (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперсензитивни реакции

Посебна претпазливост е потребна кај пациенти кои имале претходно искуство со алергиска реакција на пеницилини или други бета-лактамски антибиотици, бидејќи постои ризик од вкрстена сензитивност. Пријавени се сериозни и понекогаш фатални реакции на преосетливост како и со сите бета-лактамски антибактериски агенси. Во случај на тешки хиперсензитивни реакции, третманот со цефуроксим треба веднаш да се прекине и треба да се превземат соодветни итни мерки.

Пред почетниот третман треба да се утврди дали пациентот има историја на тешки хиперсензитивни реакции на цефуроксим, на други цефалоспорици или на било кој друг вид на бета-лактамски агенс. Внимание е потребно кога цефуроксим се дава на пациенти со историја на несериозна хиперсензитивност на други бета-лактамски агенси.

Jarisch-Herxheimer реакција

Забележано е појавување на Jarisch-Herxheimer реакција после третман на Лајмска болест со цефуроксим аксетил. Таа е директен резултат на бактерицидната активност на цефуроксим аксетил врз бактеријата предизвикувач на Лиме-ска болест-спирохета *Borrelia burgdorferi*. Пациентите треба да се уверат дека ова е вообичаена и обично само-ограничувачка последица на антибиотска терапија на Лиме-ска болест (види дел 4.8).

Прекумерен раст на неосетливи микроорганизми

Како и со другите антибиотици, употребата на цефуроксим аксетил може да резултира со прекумерен раст на *Candida*. Продолжена употреба, исто така,

може да резултира со прекумерен раст на други неосетливи микроорганизми (на пример, ентерококи и *Clostridium difficile*), што може да биде потреба за прекин на третманот (види дел 4.8). Псевдомембранозен колитис чија појава е поврзана со антибактериски агенси е пријавен кај речиси сите антибактериски агенси, вклучувајќи го и цефуросим и може да варира во тежината од умерен до животнo-загрозувачки. Оваа дијагноза треба да се земе во предвид кај пациенти со дијареа за време на, или после администрацијата на цефуросим (види дел 4.8). Прекинување на терапијата со цефуросим и администрација на соодветен третман за *Clostridium difficile* треба да се земе во предвид. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката се контраиндигирани (види дел 4.8).

Интерференција со дијагностички тестови

Употребата на цефуросим може да довед до појава на позитивен Coomb's-ов тест (види дел 4.8).

Поради можна појава на лажно-негативен резултат при изведба на железo-цијанидниот тест, кај пациенти кои примаат цефуросим аксетил се препорачува употреба на глукоза оксидаза или хексокиназа методи за одредување на нивото на глукоза во крв/плазма.

Посебна претпазливост е потребна кај пациенти со фенилкетонурија, бидејќи обвивката на таблетата содржи аспартам.

Ксоримакс таблетите од 250 mg содржат 0,3 mg аспартам по таблета.

Ксоримакс таблетите од 500 mg содржат 0,4 mg аспартам по таблета.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Употреба на лекови кои ја намалуваат гастричната киселост може да доведе до пониска биорасположивост на цефуросим аксетил во споредба со онаа на гладно, како и елиминирање на ефектот на зголемена апсорпција после јадење.

Цефуросим аксетил може да влијае на цревната флора, што доведува до намалување на реапсорпцијата на естроген и намалување на ефикасноста на комбинираниот орални контрацептиви.

Цефуросим се екскретира преку гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. Истовремена употреба на пробенецид не се препорачува, бидејќи таа значително ја зголемува пик концентрацијата, AUC на односот серумска концентрација/време и полуживотот на елиминација на цефуросим.

Истовремената употреба со орални антикоагуланти може да доведе до зголемување на INR.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Постојат ограничени податоци за употребата на цефуроксим кај бремени жени. Студиите на животни не покажале штетни ефекти врз бременоста, ембрионалниот или феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој. Цефуроксим аксетил треба да се препишува на бремени жени само ако користа го надминува ризикот.

Доење

Цефуроксим се екскретира во мајчиното млеко во мали количини. Несакани дејства во терапевтски дози не се очекуваат, иако ризикот од појава на дијареа и габични инфекции на слuzницата не треба да се исклучи. Поради појава на овие ефекти може да биде потребно да се прекине доењето. Можноста за сензибилизација треба да се земе во предвид. Цефуроксим може да се користи за време на доење само доколку лекарот го процени односот корист/ризик.

Плодност

Нема податоци за ефектите на цефуроксим аксетил на плодноста кај луѓето. Репродуктивните студии кај животни покажале дека нема ефекти врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не постојат студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, овој лек може да предизвика вртоглавица, и пациентите треба да бидат предупредени да бидат претпазливи при возење или управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчестите несакани дејства се прекумерен раст на *Candida*, еозинофилија, главоболка, вртоглавица, гастроинтестинални нарушувања и минлив пораст на ензимите на црниот дроб.

Бидејќи не постојат податоци за фреквенцијата на голем дел од несаканите дејства (пр. плацебо-контролирани студии) поделбата на несаканите дејства по групи е направена според проценка. Инциденцата на несаканите дејства при употреба на цефуроксим аксетил може да варира во зависност од индикацијата.

Податоци од големи клинички студии биле користени за да се утврди фреквенцијата на несаканите дејства од многу чести до ретки. Фреквенциите доделени на сите други несакани ефекти (т.е. оние што се јавуваат кај $<1/10,000$) главно биле пресметани со пост-маркетиншки податоци и се однесуваат повеќе на стапката на пријавување, отколку на вистинската фреквенција. Податоци од плацебо-контролирани студии не

биле достапни. Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста.

Несаканите дејства поврзани со третманот, се наведени подолу според MedDRA системот орган класа, фреквенција и степен на сериозност. Следнава конвенција е искористена за класификација на фреквенциите: многу чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $<1/10$, помалку чести $\geq 1/1,000$ до $<1/100$; ретки $\geq 1/10,000$ до $<1 / 1000$; многу ретки $<1/10,000$ и со непозната честота (честотата не може да се процени од расположивите податоци).

Инфекции и инфестации:

Чести: *Candida*- прекумерен раст

Непозната честота: *Clostridium difficile* - прекумерен раст

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Чести: еозинофилија

Помалку чести: позитивен Coombs тест, тромбоцитопенија, леукопенија (понекогаш длабока)

Непозната честота: хемолитичка анемија

Нарушувања на имунолошкиот систем:

Непозната честота: треска предизвикана од лекот, серумска болест, анафилакса, Jarisch-Herxheimer-ова реакција

Нарушувања на нервиот систем

Чести: главоболка, вртоглавица

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: дијареа, гадење, абдоминална болка

Помалку чести: повраќање

Непозната честота: псевдомембранозен колитис.

Хепато-билијарни нарушувања:

Чести: минливи покачувања на хепаталните ензими

Непозната честота: жолтица (претежно холестатска), хепатитис

Нарушувања на кожата и подкожното ткиво

Помалку чести: осип на кожата

Непозната честота: уртикарија, пруритус, еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза (егзантематозна некролиза) (види “Нарушувања на имуниот систем”), ангионевротски едем.

Опис на одбрани несакани дејства

Цефалоспорините како класа имаат тенденција да бидат апсорбирани на површината на мембраните на црвените крвни клетки и да реагираат со антителата насочени против лекот за да се произведе позитивен Coombs-ов тест (кој може да интерферира со перформансите на вкрстените тестови со крв) и многу ретко хемолитичка анемија.

Забележани се минливи покачувања на серумските хепатални ензими, кои обично се реверзибилни.

Педијатриска популација

Безбедносниот профил за цефуроксим аксетил кај децата е во согласност со профилот кај возрасните.

4.9 Предозирање

Предозирање може да доведе до невролошки последици, вклучувајќи енцефалопатија, конвулзии и кома. Симптомите на предозирање може да се појават ако дозата не е намалена соодветно кај пациенти со ренално оштетување (види дел 4.2 и 4.4).

Серумските нивоа на цефуроксим може да се намалат со хемодијализа и перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамија

АТЦ класификација

Фармакотерапевтска група: цефалоспорини и сродни супстанции

АТЦ-Код: J01D C02

Механизам на дејство

Ксоримакс поседува *ин vivo* бактерицидно дејство кое потекнува од цефуроксим. Сите цефалоспорини (β -лактамски антибиотици) го инхибираат создавањето на клеточниот сид и се селективни инхибитори на синтезата на пептидогликаните. Иницијално дејството на лекот се состои од врзување за клеточните рецептори, наречени пеницилин-врзувачки протеини. Откако β -лактамскиот антибиотик ќе се врзе за овие рецептори, настанува инхибиција на реакцијата на транспептидација и синтезата на пептидогликан се блокира. Ова резултира со бактериолиза.

Механизам на резистенција

Бактериската резистентност на цефуроксим може да биде резултат на еден или повеќе од следните механизми:

- хидролиза со бета-лактамази. Ксоримакс може да биде ефикасно хидролизиран со одредени бета-лактамази со продолжен-спектар (ESBLc) и со хромозомски-енкодираниот (AmpC) ензим кој може да биде индуциран или спречен од одредени аеробни грам-негативни бактериски видови
- намален афинитет на пеницилин-врзувачките протеини за цефуроксим
- непропустливост на надворешната мембрана, која го ограничува пристапот на цефуроксим до пеницилин врзувачките протеини кај грам-негативните организми
- пумпи за ефлукс на лекот

Метицилин-отпорните стафилококи (MRS) се отпорни на сите моментално достапни β -лактамски антибиотици вклучувајќи го и цефуроксим.

Пеницилин-отпорните *Streptococcus pneumoniae* се вкрстено-отпорни на цефалоспорини како што е цефуроксим преку промена на пеницилин врзувачките протеини.

Бета-лактамаза негативните соеви и ампицилин отпорните (BLNAR) соеви на *H. influenzae*, треба да се сметаат за отпорни на цефуроксим и покрај очигледната ин витро осетливост.

Соеви на *Enterobacteriaceae*, особено *Klebsiella* spp. и *Escherichia coli* кои продуцираат ESBLs (β -лактамаза со проширен спектар) можат да бидат клинички отпорни на терапија со цефалоспорини и покрај очигледната ин витро осетливост, и треба да се сметаат како отпорни.

Гранични вредности:

Во согласност со NCCLS (Национален комитет за стандарди на клинички лаборатории), во 2001 година следните гранични вредности беа дефинирани за цефуроксим аксетил:

Enterobacteriaceae: $\leq 4 \mu\text{g} / \text{ml}$ осетливи, $\geq 32 \mu\text{g} / \text{ml}$ отпорни

Staphylococcus spp.: $\leq 4 \mu\text{g} / \text{ml}$ осетливи, $\geq 32 \mu\text{g} / \text{ml}$ отпорни

Haemophilus spp.: $\leq 4 \mu\text{g} / \text{ml}$ осетливи, $\geq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ отпорни

Streptococcus pneumoniae: $\leq 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ осетливи, $\geq 4 \mu\text{g} / \text{ml}$ отпорни

Streptococcus spp. различни од *S. Pneumoniae*:

Стрептококни изолати осетливи на пеницилин ($\text{MIC}_{90} \leq 0,12 \mu\text{g}/\text{ml}$) можат да се сметаат за осетливи на цефуроксим.

Осетливост:

Преваленцата на резистентноста може да варира географски како и со тек на време за поедини видови, па затоа пожелни се информации за локалната резистентност, особено кога се третираат сериозни инфекции. Ако е неопходно, треба да се побара совет од експерт кога локалната преваленца на резистентноста е таква што корисноста од лекот кај некои типови на инфекции е под знак на прашање.

Вообичаено осетливи видови
<u>Аероби, Грам позитивни:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-осетлив) Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-осетливи) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Аероби, Грам негативни:</u> <i>Escherichia coli</i>

<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella species</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus rettgeri</i>
<u>Анаероби,</u> <i>Peptococcus species</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Други организми:</u> <i>Borrelia burgdorferi.</i>
Видови за кои отпорноста може да биде проблем
<i>Acinetobacter species</i> <i>Citrobacter species</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Morganella morganii</i>
Отпорни
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i> Enterococci <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas species</i> <i>Serratia species</i>

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција: По перорална администрација цефуроксим аксетил се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт и брзо се хидролизира во интестиналната мукоза и крвта, предизвикувајќи ослободување во циркулацијата на активното соединение цефуроксим. Оптимална апсорпција се јавува кога цефуроксим аксетил се зема непосредно после оброк (50-60%). Под овие услови максимална серумска концентрација се постигнува по 2-3 часа.

Дистрибуција: Цефуроксим добро се дистрибуира во телото вклучувајќи ја плеуралната течност, плунката, коските, синовијалната течност, и водените телесни течности, но постигнува терапевтски концентрации во CSF само кога менингите се воспалени. Околу 50% од цефуроксим во циркулацијата е врзан за плазматските протеини. Тој дифундира низ плацентата и е детектиран во мајчиното млеко.

Метаболизам: Цефуроксим не се метаболизира.

Елиминација: Најголем дел од дозата на цефуроксим се екскретира непроменет. Околу 50% се екскретира со гломеруларна филтрација и околу

50% преку бубрежна тубуларна секреција во тек на 24 часа, најголем дел се елиминира во тек на 6 часа; високи концентрации се постигнуваат во урината. Мали количини на цефуроксим се екскретираат во жолчката. Пробеницид е во конкуренција со цефуроксим за бубрежна тубуларна секреција што резултира со повисоки и продолжени плазматски концентрации на цефуроксим. Плазматскиот полу-живот се движи меѓу 60 и 90 минути и е продолжен кај пациенти со бубрежно оштетување и кај новороденчиња. Дијализата предизвикува намалување на серумските нивоа на цефуроксим.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклинички дејства биле забележани при дози далеку над максималната хумана доза кои се поради тоа тешко релевантни за клиничка употреба на цефуроксим аксетил.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОЕДИНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро: натриум лаурил сулфат, коповидон, кроскармелоза натриум (E468), магнезиум стеарат (E470B), колоидна анхидридна силика (E551), гранулиран манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), кросповидон (E1202), талк (E553B).

Обвивка: манитол (E421), растворлив скроб (комбир), талк (E553B), титаниум диоксид (E171), аспартам (E951)

6.2 Инкомпатибилност

Не се применливи

6.3 Рок на УПОТРЕБА

3 години.

6.4 Начин на чување

Лекот да се чува во оригиналното пакување поради заштита од влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Пакување во Al/ Al блистер

Големина на пакување:

250 mg: 10 таблети

500 mg: 10 таблети

6.6 Упатства за употреба / ракување

Нема специјални барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ЛЕК ДООЕЛ Скопје, Перо Наков бр.33., Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

250 mg x 10:15-6126/10

500 mg x 10:15-6125/10

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

29.05.2006 година.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2013 година